Zur Homepage der Dissertation

Kanaltrennung bei hochratiger sequentieller pulsatiler Elektrostimulation der Cochlea

Vom Fachbereich Physik der Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
angenommene Dissertation.

Matthias Hey
geb. am 23. Oktober 1966
in Magdeburg

Erstreferent: Prof. Dr. Dr. Birger Kollmeier
Korreferent: Prof. Dr. Hellmut von Specht
Korreferent: Prof. Dr. Volker Mellert

Tag der Disputation: 06. September 2002

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abbildungsverzeichnis VIII

Tabellenverzeichnis IX

Summary XI

1 Einleitung und Problemstellung 1

2 Grundlagen 5

2.1 Elektrische Stimulation des Hörnerven - physikalische Größen und ihre physiologische Wirkung . . . 5

2.2 Akustisch evozierter Potentiale . . . 10

2.3 Das Cochlea Implantat . . . 14

2.3.1 Einsatzspektrum von Cochlea Implantaten . . . 14

2.3.2 Aufbau und Funktion von Cochlea Implantaten . . . 15

3 Material und Methoden 19

3.1 Aufbau des E-ABR-Meßplatzes . . . 19

3.1.1 Ansteuerung der Cochlea Implantate für elektrophysiologische Untersuchungen . . . 19

3.1.2 Konfiguration des E-ABR-Meßplatzes . . . 22

3.2 Patienten . . . 23

3.3 Reduktion des Einflusses des Stimulationsartefaktes . . . 26
3.3.1 Charakterisierung des Stimulationsartefaktes . . . 26
3.3.2 Verfahren zur Reduktion des Stimulationsartefaktes . . . 28
3.4 Elektrisch evozierte auditorische Hirnstammpotentiale . . . 30
3.4.1 Input-output Funktion der E-ABR . . . 30
3.4.2 Störungen der input-output Funktion der E-ABR . . . 33
3.5 Refraktäreigenschaften . . . 34
3.6 Kanaltrennung . . . 37
3.7 Nervenzellenmodell zur elektrischen Stimulation der Cochlea . . . 41
3.7.1 Interfacemodell . . . 42
3.7.2 Nervenzellenmodell . . . 44

4 Ergebnisse 49

4.1 Refraktäreigenschaften . . . 49
4.1.1 Refraktäreigenschaften bei überschwelliger Stimulation . . . 49
4.1.2 Abhängigkeit der Refraktäreigenschaften von der Stimulationsintensität . 52
4.1.3 Einfluß der Stimulationsintensität bei minimalem Pulsabstand . . . 53
4.2 Kanaltrennung . . . 55
4.2.1 Einfluß des Elektrodenabstandes auf die Kanaltrennung . . . 55
4.2.2 Kanaltrennung in unterschiedlichen Stimulationsmodi . . . 58
4.2.3 Intensitätsabhängigkeit der Kanaltrennung . . . 64
4.3 Modellrechnungen zur pulsatilen elektrischen Stimulation der Cochlea . . . 67
4.3.1 Simulation der elektrischen Stimulation einer einzelnen Nervenzelle . . . 67
4.3.1.1 Zeitverhalten des Nervenzellenmodells unter äußerer Anregung . 67
4.3.1.2 Input-output Funktion des Nervenzellenmodells . . . 71
4.3.1.3 Refraktärverhalten des Nervenzellenmodells . . . 73

4.3.2 Simulation der elektrischen Stimulation von Nervenzellpopulationen . . . 74

4.3.2.1 Neuronale Aktivitätskurven 74

4.3.2.2 Summationsverhalten bei Mehrpulsstimulation 75

4.3.2.3 Kanaltrennung bei Stimulation räumlich getrennter Elektroden 77

5 Diskussion **83**

Literaturverzeichnis **114**

Abbkürzungen **115**

Erklärung **119**

Danksagung **121**

Lebenslauf **123**

Abbildungsverzeichnis

2.1 Anatomischer Aufbau des Ohres und Schnittdarstellung der Cochlea 6

2.2 Tuningkurven des Hörnerven als Antwort auf akustische Stimulation eines normalen und geschädigten Ohres bzw. als Antwort auf elektrische Stimulation . . . 8

2.3 Periodenhistogramm von Nervenimpulsen eines Hörnerven als Reaktion auf akustische bzw. elektrische Stimulation. 8

2.4 Schematische Darstellung der reizsynchronen Mittelung bei der Registrierung akustisch evozierter Hirnstammpotentiale 11

2.5 Überblick über den zeitlichen Verlauf evozierter Potentiale. 13

2.6 Schnittdarstellung der Positionierung eines Cochlea Implantates im Ohr 16

3.1 Form und Parameter eines biphasischen elektrischen Pulses 19

3.2 Blockdiagramm der PC-Sendekarte für das CI-System Mini22 20

3.3 Blockdiagramm des Research-Interface für das CI-System C40/C40+ 21

3.4 Meßplatz für die Registrierung von E-ABR 23

3.5 Einfluß des Reizartefaktes auf Potential und Standardabweichung verschiedener Messungen 26

3.6 Reduktion des Reizartefaktes durch "reverse" Stimulation 28

3.7 Off-line Korrektur des Stimulationsartefaktes; Gegenüberstellung der "reverse" Stimulation und die Subtraktion einer Fitting-Funktion 29

3.8 Gegenüberstellung von akustisch und elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen 30

3.9 E-ABR-Messung an einer Elektrode in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom . . 31

3.10 Kennwerte der E-ABR in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom (relativ zur subjektiven Hörschwelle) . . . 32

3.11 Einfluß von nicht-auditiven Komponenten auf den Potentialverlauf bei Zunahme des Stimulationsstromes . . . 34

3.12 Schematische Darstellung des Stimulationsparadigma zur Untersuchung der Refraktäreigenschaften der E-ABR . . . 36

3.13 Schematische Darstellung des Stimulationsparadigma zur Untersuchung der Kanaltrennung . . . 39

3.14 Schematischer Aufbau des Cochleamodells zur elektrischen pulsatilen Stimulation 42

3.15 Darstellung des Potentialverlaufs in den Stimulationsmodi monopolar, bipolar und common ground . . . 43

3.16 Phasendiagramm und Zuordnung verschiedener physiologische Zustände zu Ergebnissen des Fitzhugh Modells . . . 45

3.17 Phasendiagramm des Fitzhugh Modells für verschiedene Startbedingungen . . . 46

3.18 Aufbau des räumlichen Nervenzellenmodells . . . 47

4.1 Beispiel einer Messung von E-ABR zur Bestimmung der Refraktäreigenschaften 49

4.2 Refraktäreigenschaften der E-ABR bei unterschiedlichen Pulsabständen . . . 50

4.3 Normierte Amplitude der E-ABR von 4 Patienten . . . 51

4.4 Intensitätsabhängigkeit der Refraktäreigenschaften der E-ABR . . . 52

4.5 Intensitätsabhängigkeit der Doppelpulsstimulation bei minimalem zeitlichen Abstand von $t_{PA} = 1,7\mu s$ . . . 53

4.6 Intensitätsabhängigkeit der Doppelpulsstimulation bei minimalem Pulsabstand . 54

4.7 E-ABR Messung nach Doppelpulsparadigma . . . 56

4.8 Messung von E-ABR nach Doppelpulsparadigma bei verschiedenen Elektrodenabständen . . . 57

4.9 AV der Welle V bei verschiedenen Elektrodenabständen im Stimulationsmodus monopolar . . . 58

4.10 Messung von E-ABR nach Doppelpulsparadigma in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus bei festem Elektrodenabstand 59

4.11 Intraindividueller Vergleich des AV in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand in den Stimulationsmodi common ground und bipolar+1 60

4.12 Scattergramm der AV für die Stimulationsmodi common ground, bipolar+1 und monopolar in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand 61

4.13 Elektrodendiskrimination von 8 CI-Patienten 63

4.14 Messung von E-ABR nach Doppelpulsparadigma in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom bei festem Elektrodenabstand 64

4.15 AV der Welle V in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom und dem Elektrodenabstand am Beispiel eines Patienten 65

4.16 Latenz der Welle V einer Messung zur Kanaltrennung in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom 66

4.17 Blockschaltbild des Modells 67

4.18 Phasendiagramm und zeitlicher Verlauf von x und der Anregungsfunktion ohne Rauschkomponente für verschiedene Werte von I_{Stim} 69

4.19 Phasendiagramm und zeitlicher Verlauf von x und der Anregungsfunktion mit Rauschkomponente für verschiedene Werte von I_{Stim} 70

4.20 Anzahl der ausgelösten Spikes relativ zur Pulsrate in Abhängigkeit von der Anregungsfunktion 71

4.21 Intensitäts-Pulsbreite-Funktion des Nervenzellenmodells 72

4.22 Refraktärverhalten einer Nervenzelle 73

4.23 Neuronale Aktivitätsverteilung für ein räumliches Nervenzellenarray bei verschiedenen Werten der Anregungsfunktion mit konstantem Hintergrundrauschen. . . 75

4.24 Verhältnis der Spikeanzahl von Doppel- und Einzelpulsstimulation in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom I_{Stim} 76

4.25 Neuronale Aktivitätskurven für ein Nervenzellenarray bei EP- bzw. DP-Stimulation mit unterschiedlichem Abstand der Stimulationselektroden 77

4.26 Darstellung des Spikeverhältnis für Simulationsrechnungen eines räumlichen Nervenzellenmodells in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand für verschiedene Stimulationsmodi 78

4.27 Darstellung des Spikeverhältnis in Abhängigkeit von der Reizintensität 79

4.28 Kanaltrennung bei verschiedenen Abständen des Elektrodenträgers von den Nervenzellen 80

Tabellenverzeichnis

3.1 Technische Grenzwerte der Stimulationsparameter 22

3.2 Patientendaten 25

3.3 Vergleich der Latenzen akustisch und elektrisch evozierter auditorischer Hirnstammpotentiale 33

3.4 Stimulationsparameter für Doppelpulsparadigma 40

4.1 Vergleich der Welle V von Einzel- und Doppelpulsstimulation bei gleicher Ladung 55

4.2 Bestimmung des Amplitudenverhältnis einer Beispielmessung 57

4.3 AV in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus und dem Elektrodenabstand 60

4.4 Lineare Regression der AV in den Stimulationsmodi common ground, bipolar+1 und monopolar 62

Summary

A multielectrode cochlear implant can be an effective prosthesis only if its channels are independent of each other. Presumably independence is achieved by stimulating spatial separated sub-populations of surviving neurons. In practice not all electrodes of an electrode array operate independently due to current spread in the perilymphe of the cochlea. The purpose of this study was to develop and validate an electrophysiological method of estimating the channel separation of a multichannel cochlear implant and the factors for improving channel separation. The experimental results are confirmed by simulations with a spatial neuron model. The influence of different parameters was investigated: electrode distance, stimulation mode, stimulus intensity, distance of the electrode to the neural structures and interpulse interval.

Most of the contemporary cochlear implants use high-rate coding strategies. In this case the interpulse interval is much smaller than the refractory period of the auditory nerve fibres involved. As a basis to understand channel separation the refractory properties of the auditory nerve was investigated. The characteristics of electrically evoked auditory brainstem responses (E-ABR) for pulsetrains with an interpulse interval from 2 μs to 3.5 ms were investigated. For interpulse intervals from 2 up to 300 μs a summationeffect was found, which increases with decreasing stimulus intensities. The temporal window of the summation effect is followed by the known refractory period of 2...6 ms.

Channel separation for high-rate stimulation was investigated by means of E-ABR recordings in 24 patients who had received either the Nucleus Mini 22 or MedEl C40/C40+ implantsystem. Regular decrease of overlapping channels was found with increase in interelectrode distance and decrease in current level. The results offer the possibility to estimate the individual number of effective information transfer channels in CI-patients using high-rate coding strategies. A number of 4-6 active electrodes is proposed in recent cochlear implants, which is less than the number of active electrodes of 8/12 in the MedEl C40/C40+ or 22 in the Nucleus Mini22. The data show that bipolar stimulation produce broader interaction patterns than monopolar and common ground stimulation and that these patterns are a function of electrode separation. Considerable differences in the extent of channel interaction were observed between subjects.

A spatial neuron model of the cochlear auditory nerve was introduced to study the excitation of action potentials due to electrical stimulation. The model can be used to predict (I) channel separation for different stimulation modes and intensities, (II) intensity dependency of summation due to double-pulse stimulation, (III) modiolus- huging position of the electrode array. Neuron units are described by a modified Fitzhugh model. The refractory properties and the intensity-pulsewidth-function of a single neuron were used to calibrate the model

with known experimental results. The results of the model showed general coincidence with the experimental findings and could be used to predict effects which may not be investigated within the given CI- systems.
The presented results were obtained in the Department of Experimental Audiology of the ENT-Clinic of the Otto-von-Guericke University Magdeburg.

Kapitel 1

Einleitung und Problemstellung

Elektronische Innenohrprothesen (Cochlea Implantate - CI) dienen dem Wieder- bzw. Ersterwerb auditiver Perzeptionsfähigkeit bei beidseitig innenohrbedingter Taubheit. Ertaubungen, die auf Degenerationen von Rezeptorzellen in der Cochlea zurückzuführen sind, verhindern die Umwandlung der mechanischen Energie der Schallwellen in elektrische Energie der Nervenzellen. Die Funktion dieser Prothesen basiert auf der direkten elektrischen Anregung des noch intakten Hörnerven. Dabei bestimmen die elektrisch evozierten Impulsmuster in den noch nicht degenerierten Hörnervenfasern die auditive Empfindung des Patienten. Ziel ist es, Stimulationsmuster im Hörnerven zu erzeugen, die eine möglichst gute Reproduktion der natürlichen akustischen Stimulation darstellen bzw. die entsprechenden Wahrnehmungs- und Empfindungsperzepte generieren.

Cochlea Implantate sind mittlerweile zur Therapie der Wahl in der Rehabilitation von hochgradigen an Taubheit grenzenden cochleären Schwerhörigkeiten geworden. Sie stellen zum jetzigen Zeitpunkt die einzige Prothese eines Sinnesorganes dar, die Einzug in die klinische Routine gefunden hat. Der Erfolg der CI-Rehabilitation ist unterschiedlich. So sind einige CI-Träger in der Lage, ein offenes Sprachverständnis zu erreichen, andere kommen dagegen über die Perzeption von lauten Geräuschen und die Nutzung des CI als unterstützende Hilfsmodalität bei der visuellen Wahrnehmung nicht hinaus. Selbst die besten CI-Träger haben im Vergleich zu normalhörenden Personen größere Schwierigkeiten in akustischen Situationen mit einem ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnis. Dieser Sachverhalt liegt in der zeitlich-räumlichen Kodierung des akustischen Signals durch das Cochlea Implant begründet.

Bei der akustischen Wahrnehmung erfolgt durch aktive Vorgänge in den äußeren Haarzellen eine Analyse des eingehenden akustischen Signals durch Transformation der Signalfrequenz in einen korrespondierenden Ort auf der Basilarmembran. Psychophysische Untersuchungen haben auch bei der elektrischen Stimulation des Hörnerven eine ortsabhängige Tonhöhenempfindung

bestätigt. Dieses Orts-Frequenzprinzip bildet die Basis der Frequenzkodierung durch mehrkanalige Cochlea Implantate. Bei mehrkanaligen Cochlea Implantaten werden Elektroden entsprechend dem Prinzip der Ortskodierung von Frequenzen tonotop in der Cochlea angeordnet. Der Einsatz von intracochleären Multielektrodenträgern gründet sich auf dem Prinzip der Stimulation von unabhängigen Neuronenpopulationen durch die Aktivierung von örtlich getrennten Elektroden. Damit bilden mehrkanalige Cochlea Implantate die zeitlichen und räumlichen Strukturen der akustischen Stimulationsmuster in der Cochlea nach. Die Realisierung des Tonotopieprinzipes wird jedoch durch die weitreichende Ausbreitung des Stimulationsstromes in der Perilymphe der Scala tympani erschwert. Der Grad der gezielten Erregung einzelner Nervenzellenpopulationen wird von der Stromausbreitung in der flüssigkeitsgefüllten Cochlea und der Ankopplung an den Hörnerven bestimmt. Es ergibt sich das Problem, daß bei hochratigen Stimulationsstrategien benachbarte Elektroden, die zeitlich nacheinander stimuliert werden, aufgrund der Stromausbreitung in der Perilymphe gleiche neuronale Strukturen innerhalb der Refraktärzeit mehrfach anregen. Dies führt dazu, daß die Zahl der unabhängigen Kanäle geringer ist, als die Anzahl der verfügbaren Elektroden.

Die zentrale Frage dieser Arbeit ist, eine Abschätzung der unabhängigen Kanäle in den derzeitigen CI-Systemen vorzunehmen. Faktoren, die die Kanaltrennung beeinflussen, sollen ermittelt werden und deren Einfluß abgeschätzt werden. Eine Erhöhung der Anzahl unabhängiger Kanäle wird als Grundlage der Verbesserung des maximal erreichbaren Sprachverständnis angesehen. Dies kann insbesondere bei Hörsituationen im Störschall nutzbringend sein.

Die Bemühungen um Weiterentwicklung der Hörprothesen zeichnen sich verschiedene Schwerpunkte ab: neues Elektrodendesign, höhere Stimulationsraten, weitere Verbesserung der Kanaltrennung und bilaterale Implantation. Alle diese Bemühungen haben das Ziel gemeinsam die Zahl der unabhängigen Kanäle zu erhöhen und somit dem Zentralnervensystem mehr Informationen anzubieten, was insbesondere im Störschall wichtig ist. Diese Arbeit soll sich im Rahmen der derzeitig klinisch verfügbaren Cochlea Implantatsysteme mit der Problematik des Einsatzes von hohen Stimulationsraten und der Optimierung der Kanaltrennung beschäftigen.

Als zeitliche Randbedingung sei bei den Untersuchungen ein minimaler zeitlicher Abstand der Stimulationspulse von einigen μs vorgegeben, wie es sich in den letzten Jahren bei sequentieller pulsatiler Stimulation weitgehend als Standard bei den CI-Systemen durchgesetzt hat. Bei dieser Stimulationsrate ist der zeitliche Abstand zweier Pulse an einer Elektrode kleiner als die Refraktärzeit des Hörnerven. Es ist zu klären, ob sich die Refraktäreigenschaften bei Stimulation einer Elektrode in diesem Zeitbereich von den in der Literatur untersuchten minimalen Pulsabständen $(0,3...10ms)$ unterscheiden und inwieweit es Einfluß auf die Kanaltrennung hat.

Die Einschränkungen, denen man bei der Durchführung der Experimente mit den gegenwärtig

klinisch eingesetzten CI-Systeme unterworfen ist, ergeben sich aus der festen Position des Elektrodenträgers. Bei den untersuchten CI-Systemen befinden sich die Stimulationselektroden relativ weit von den neuronalen Strukturen entfernt. Eine Positionierung des Elektrodenträgers näher zu den neuronalen Strukturen könnte zu einer feineren räumlichen Auflösung der elektrischen Stimulation in Bezug zu den erregten Nervenzellpopulationen und damit zu einer Erhöhung der Kanaltrennung führen. Dies hat eine Erhöhung der Anzahl der unabhängigen Elektroden zur Folge. Diese Betrachtungen können nur im Rahmen von Modellrechnungen durchgeführt werden. Der Einsatz eines Modells zur elektrischen Stimulation des Hörnerven soll die experimentellen Befunde näher beleuchten und Schlußfolgerungen für den Aufbau von zukünftigen CI-Systemen ableiten lassen.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Untersuchungen, die an Patienten mit einem Cochlea Implantat vorgenommen wurden. Als Verfahren wurden die elektrisch evozierten auditorischen Hirnstammpotentiale genutzt. Für die Durchführung dieser Untersuchungen waren methodische Vorarbeiten für den Aufbau eines Meßplatzes zur definierten Stimulation von Cochlea Implantaten und zur artefaktbereinigten Ableitung elektrisch evozierter auditorischer Hirnstammpotentiale notwendig. Die vorliegende Arbeit behandelt folgende Punkte:

- Untersuchung der Refraktäreigenschaften von Neuronen des Hörnerven und deren Abhängigkeit von der Reizintensität, insbesondere bei Pulsabständen die weit unterhalb der Refraktärzeit liegen;
- Untersuchungen zur räumlichen Selektivität der elektrischen Stimulation des Hörnerven in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand unter dem Aspekt hochratiger sequentieller pulsatiler Stimulation und unter Einbeziehung der Faktoren Stimulationsmodus und Reizintensität auf die Zahl der unabhängigen Kanäle;
- Modellierung der räumlichen Selektivität anhand eines Modells zur pulsatilen Elektrostimulation des Hörnerven und ein Vergleich mit den experimentellen Befunden.

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Elektrische Stimulation des Hörnerven - physikalische Größen und ihre physiologische Wirkung

Die Generierung akustischer Stimulationsmuster des Hörnerven soll einführend beschrieben werden. Schallwellen werden über den äußeren Gehörgang aufgenommen, über das Trommelfell zur Gehörknöchelchenkette (Hammer, Amboß, Steigbügel) weitergeleitet und am ovalen Fenster in die Cochlea eingekoppelt. Die menschliche Cochlea ist ein spiralförmig gewundener Kanal von ca. 2,5 Windungen, deren Inneres flüssigkeitsgefüllt ist (Abb. 2.1 links). Die Schallreize erzeugen in der Cochlea eine tonotope frequenzabhängige wanderwellenförmige Auslenkung der Basilarmembran (Wanderwelle). Die Wanderwellentheorie geht auf von Bekesy (von Bekesy, 1960) zurück, nach der für niedrige Frequenzen ein Maximum der Wanderwelle bzw. ein Erregungsmaximum der dort befindlichen Neurone im apikalen Teil der Cochlea gefunden wurde. Der Ort des Maximums der Wanderwelle und der von ihr ausgelösten Erregungen verschiebt sich bei steigenden Frequenzen nach basal. Unter Tonotopie ist eine strukturelle räumliche Organisation zu verstehen, die die Anordnung der Hörnervenfasern entlang eines räumlichen Gradienten - der zwar spiralförmig gewundenen aber längsausgedehnten Basilarmembran - entsprechend ihrer charakteristischen Frequenzen bezeichnet.
Die Wanderwelle führt zu einer Relativbewegung von Basilar- und Tektorialmembran (Abb. 2.1 rechts). Diese Bewegung der beiden Membranen löst in den zwischen ihnen befindenden Haarzellen Aktionspotentiale aus, die ihre Aktivierung zentralwärts zum Nucleus cochlearis im Hirnstamm weiterleiten. Diese Frequenz-Orts-Transformation in der Cochlea basiert auf den steil abgestimmten Aktivierungsfunktionen der Nervenzellen. Sie weisen bei ihrem jeweiligen lokalen Erregungsmaximum, der charakteristischen Frequenz, ein Minimum der Aktivierungs-

schwelle auf (Abb. 2.2). Diese Ortskodierung realisiert die spektrale Zerlegung der Schallsignale und damit die frequenzabhängige Erregung von verschiedenen Hörnervenpopulationen (Dallos, 1996).

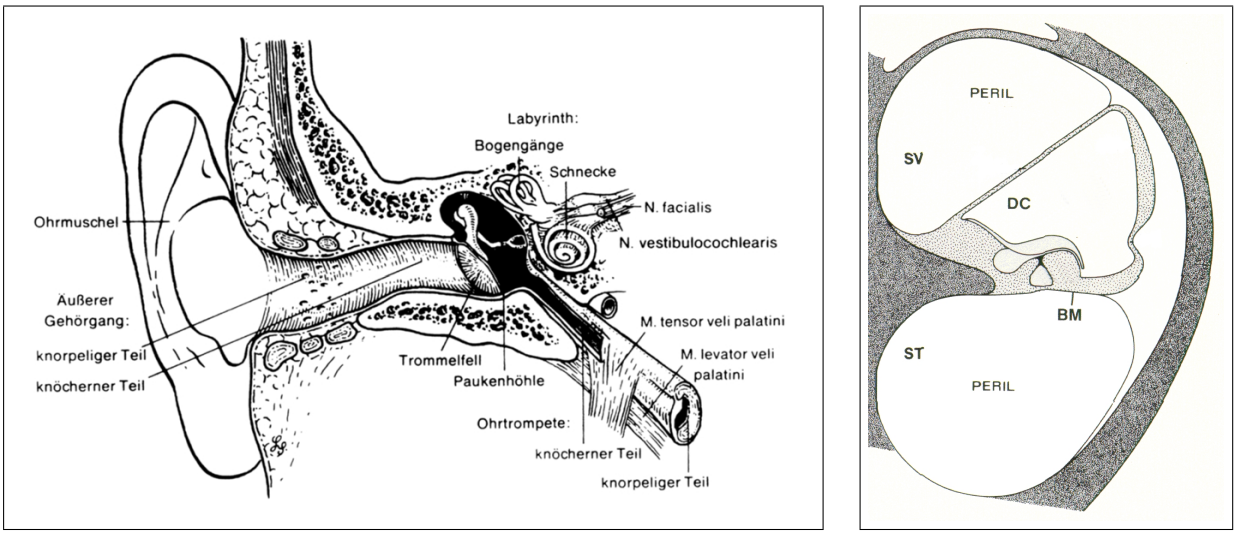


Abbildung 2.1: *Anatomischer Aufbau des Ohres (links) [nach Böhme und Welzl-Müller (1993)] und Schnittdarstellung der Cochlea; ST - Scala tympani, ST - Scala vestibuli, DC - Ductus cochlearis, BM - Basilarmembran (rechts) [nach Reiss et al. (1989)]*

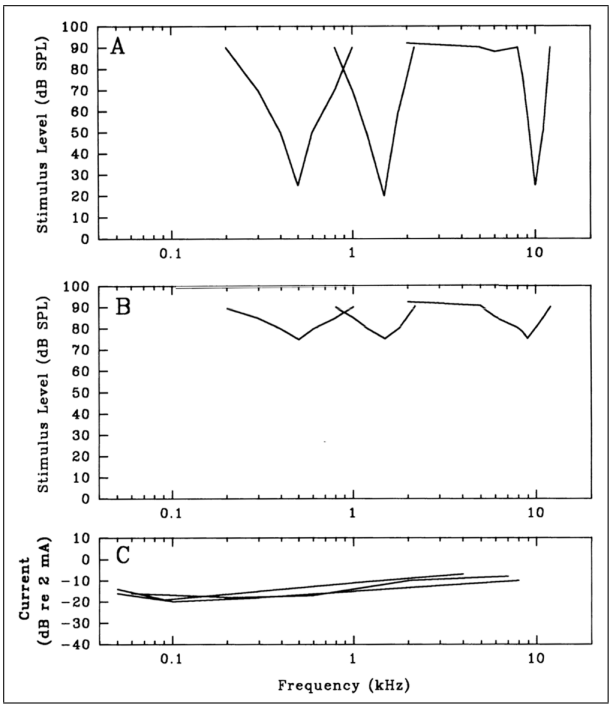
Neben der Ortskodierung findet eine Periodizitätsanalyse statt. Die Reaktionen der aktivierbaren Nervenfasern werden zu bevorzugten Zeitpunkten einer Schwingungsperiode ausgelöst. Die Pulsfolge der Aktivierung des Hörnerven ist durch eine phasensynchrone Häufung gekennzeichnet. Diese Kopplung ist nicht starr deterministisch, sondern weist eine gewisse zeitliche Unschärfe auf. Aus der Summe der angeregten Nervenfasern kann im Gehirn die zeitliche Grundstruktur des Signals analysiert werden (Brugge, 1991).

Cochlea Implantate stimulieren das auditive System von Menschen elektrisch. Elektronische Hörprothesen sollen durch die Nachbildung der natürlichen Stimulationskodierung des Hörnerven eine auditive Wahrnehmung ermöglichen. Hierzu wird ein Multielektrodenträger vom runden Fenster aus in die Scala tympani eingeführt. Der Stimulationsstrom fließt zwischen einer intracochleären Elektrode und einer räumlich entfernten intracochleären oder einer extracochleären Elektrode. Die Anregung des auditiven Systems erfolgt höchstwahrscheinlich nicht in den peripheren Dendriten, sondern in den Ganglionzellen des Modiolus (Klinke and Hartmann, 1997).

Die physiologischen Mechanismen der Elektrostimulation unterscheiden sich grundlegend vom normalen Hören. Dies beginnt bei ganz einfachen Perzepten. So kann Schall von Normalhörenden im Bereich von $f = 20...20.000\ Hz$ wahrgenommen werden. Die Elektrostimulation dagegen ruft auch bei Reizraten außerhalb dieses Frequenzbereiches auditive Wahrnehmungen hervor. Der Klang unterscheidet sich dabei von dem der Schallwellen.

Die Tonhöhenempfindungen können durch folgenden Parameter beeinflußt werden: Ort der Stimulation, Trägerrate der Stimulation und Modulationsfrequenz der Trägerrate (Plotz et al., 1997; Shannon, 1993). Wird die Pulsrate im Bereich von 10 bis 300 *pps* erhöht, so kommt es zu einer der Pulsrate proportionalen Erhöhung der wahrgenommenen Tonhöhe (rate-pitch). Oberhalb von 300 *pps* läuft die Tonhöhenempfindung in die Sättigung. Diese asymptotische Tonhöhe ist vom Anregungsort in der Cochlea abhängig und spiegelt die tonotope Organisation wieder (place-pitch). Wird hingegen der Hörnerv mit einem amplitudenmodulierten pulsatilen Träger mit einer Pulsrate > 1000 *pps* angeregt, so löst die Modulation eine Tonhöhenempfindung aus, wenn der Modulationshub einen bestimmten Schwellenwert übersteigt (modulation-pitch). Dieses Phänomen wird als Periodizitäts-Tonhöhenempfindung bezeichnet (Shannon, 1993). Mit diesem Verfahren können ebenfalls Tonhöhenunterschiede bis zu einer Modulationsfrequenz von $f_{AM} \approx 300Hz$ ausgelöst werden (Plotz et al., 1997). Diese Kodierungsprinzipien erklären den Sachverhalt, warum CI-Träger nur begrenzt in der Lage sind, Musik zu erkennen.
Der auditiv wahrnehmbare Bereich zwischen Wahrnehmungs- (THL - threshold level, die Intensität der auditiven Wahrnehmungsschwelle) und Unbehaglichkeitsschwelle (MCL - most comfort level, die maximal tolerierbare Intensität) wird als Dynamikbereich bezeichnet. Bei Normalhörenden nimmt er einen Bereich von ca. $1 : 10^6$ für den Schalldruck p ein, der bei CI-Trägern dagegen oftmals nur einen minimalen Bereich von $1 : 10$ oder weniger für den Stimulationsstrom I_{Stim} überdeckt. Der logarithmische Zusammenhang von Reizintensität und Wahrnehmungsgröße (Lautstärke - L) nach dem Weber-Fechnerschen Gesetz ist nicht auf den elektrischen Fall übertragbar. Bei CI-Trägern zeigen die Zusammenhänge zwischen Reiz und Wahrnehmung kein einheitliches Bild. So weisen einige CI-Träger ein lineares Lautheitswachstum in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom auf, wohingegen dieser Zusammenhang bei anderen logarithmischer Art ist (Müller-Deile et al., 1994; Shannon, 1993). Der geringe Dynamikbereich und die Frage des funktionellen Zusammenhanges zwischen Reizintensität und Lautheit legen den Schluß nahe, daß im Fall der Elektrostimulation keine logarithmische Skalierung für den Lautheitsanstieg zu Grunde zu legen ist (Smoorenburg, 1989).
In Übereinstimmung mit Shannon (Shannon, 1993) sind Untersuchungen zur Quantifizierung der biophysikalischen Grenzen der elektrischen Stimulation von besonderem Interesse. Im Weiteren soll die elektrische Stimulation mittels biphasischer ladungsausgeglichener Rechteckpulse im Mittelpunkt stehen, da sich die vorliegenden Untersuchungen auf CI-Systeme mit diesen Stimulationsmustern stützen.
Die intracochleären Elektroden erzeugen innerhalb der Cochlea ein elektrisches Feld. Sind die überlebenden Anteile des Hörnerven genügend depolarisiert, kommt es zur Auslösung eines Aktionspotentiales und zur Reizweiterleitung in Richtung Nucleus cochlearis. Dieser Vorgang findet parallel in einer größeren Nervenpopulation statt mit dem Ergebnis einer

auditiven Wahrnehmung. Der Schwellwert der Auslösung einer auditiven Sinneswahrnehmung mit elektrischer Stimulation hängt von den Stimulationsparametern Stimulationsstrom I_{St} und Pulsbreite t_{Pb} ab. Dieser Zusammenhang kann vermittels der Intensitäts-Pulsbreite-Funktion prinzipiell als $Q_{Thl} = const. * t_{Pb}(I_{St} + I_{Rb})$ beschrieben werden (Jayakar, 1993). Dabei sind Q_{Thl} - elektrische Ladung an der Wahrnehmungsschwelle, const. - ein individueller Wichtungsfaktor und I_{Rb} - Rheobase, die Stromintensität unterhalb derer unabhängig von der Pulsbreite keine auditive Wahrnehmung ausgelöst wird. Die Chronaxie ist die Zeitdauer bei der die Intensität den doppelten Wert der Rheobase aufweist. Aus dieser Stimuluskonfiguration kann der Punkt der effizientesten Stimulation ermittelt werden. Die Chronaxie für myolinisierte Fasern beträgt 50 bis 300 μs, wohingegen sie bei unmyolinisierten Fasern durchaus mehrere ms betragen kann.



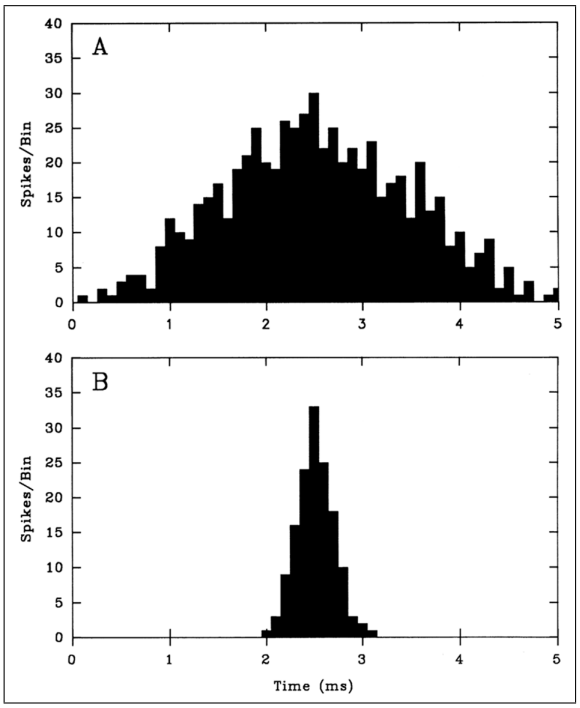


Abbildung 2.2: *Tuningkurven des Hörnerven als Antwort auf akustische Stimulation eines normalen (A) und geschädigten (B) Ohres bzw. als Antwort auf elektrische Stimulation (C). Schalldruckpegel bzw. Stimulationsstrom an der Wahrnehmungsschwelle sind als Funktion der Stimulationsfrequenz aufgetragen (nach Abbas, 1993).*

Abbildung 2.3: *Periodenhistogramm von Nervenimpulsen eines Hörnerven als Reaktion auf akustische (A) bzw. elektrische (B) Stimulation. Die Zahl der Aktionspotentiale ist in Abhängigkeit von der Phasenlage eines 200 Hz Sinus-Stimulus dargestellt (nach Kiang and Moxon, 1972).*

Die Periodizitätsanalyse akustischer Signale beim normalhörenden Ohr führt zu einer reizgekoppelten Auslösung von Aktionspotentialen, die jedoch relativ unscharf ist und stochastischen Charakter (Moss and Wiesenfeld, 1995) aufweist (vergl. Abb. 2.3 oben). Bei geringer Reizintensität ähneln sich die Impulsmuster von elektrischer und akustischer Stimulation. Erfolgt die elektrische Stimulation weit oberhalb des Schwellwertes, nimmt der Grad der Synchronisation deutlich zu (Abb. 2.3 unten). Der stochastische Charakter der zeitlichen Verteilungsfunktion von Aktionspotentialen geht weitgehend verloren; der Zeitpunkt der Aktionspotentialauslösung ist in hohem Maße determiniert (Clark and Tong, 1990). Die erregten Hörnervenfasern feuern in Bezug auf den elektrischen Stimulus in höherer zeitlicher Korrelation. Man spricht hier vom Phänomen der Hypersynchronisation (Klinke and Hartmann, 1997). Diese Determinismus kann in Abhängigkeit von der Stimulationsrate abgeschwächt werden. Ab ca. 800*pps* stellt sich eine Quasistochastik ein, da die Nervenzellen nicht mehr in der Lage sind, auf jeden Stimulationspuls zu antworten. In Abhängigkeit vom Pulsabstand antworten sie je nach Refraktäreigenschaften nur noch auf jeden zweiten oder weiteren Puls. Arbeiten zur Vokalstruktur-Detektion am Froschnerven (Morse and Evans, 1996) haben gezeigt, daß stochastische Stimulationsmuster geeignet sind, diese Hypersynchronisation aufzubrechen (Moss et al., 1996).
Mit mehrkanaligen Cochlea Implantat Systemen ergibt sich die Möglichkeit einer begrenzten Frequenz-Orts-Transformation, wenn die jeweils angesteuerten Elektrodenpaare ausreichend räumlich getrennt sind. Der Grad der Überlappung der angeregten Bereiche zweier Elektroden wird von verschiedenen Faktoren beeinflußt: der Lage der Elektrode zu den neuronalen Strukturen, dem Stimulationsmodus, der Konstruktion des Elektrodenträgers, der Anzahl der überlebenden Nervenzellen. Oftmals liegt der Elektrodenträger am äußeren Rand der Scala tympani und weist einen gewissen Abstand zu der Nervenzellenpopulation auf.
Es stellt sich die Frage, in wieweit mit Multielektrodenträgern in der Scala tympani gezielt bestimmte Bereiche des Hörnerven unabhängig voneinander elektrisch stimuliert werden können. Die Stromausbreitung in der Perilymphe der Cochlea läuft dem Ziel einer ortsgenauen Nervenstimulation entgegen. Als Folge dieser Stromausbreitung überlappen die Bereiche erregter neuronaler Strukturen verschiedener Elektroden und es somit zu einer Reduzierung ihrer Unabhängigkeit kommt. In Tierversuchen wurden die Grenzen der Ortauflösung aufgezeigt, zwei Elektroden stimulieren bei einem räumlichen Abstand von ca. 7 *mm* weitgehend unabhängige Nervenzellpopulationen (Hartmann and Klinke, 1995; Klinke and Hartmann, 1997). Durch geeignete Wahl des Stimulationsmodus kann die Separierung zweier Elektroden verbessert werden. So ist die Ortsauflösung bei Katzen bei tripolarer Stimulation besser als bei bi- und monopolarer Ansteuerung (Kral et al., 1998).

2.2 Akustisch evozierter Potentiale

In den letzten Jahren wurde die Registrierung von Hirnstammpotentialen bei Cochlea Implantat Trägern als Erweiterung des klinischen Methodenspektrums zunehmend in der Praxis eingeführt. Diese Verfahren werden für die preoperative Patientenauswahl, die intraoperativen Funktions- und Lagekontrolle des Elektrodenträgers und die postoperativen Diagnostik zur Unterstützung der individuellen Parameteranpassung des Sprachprozessors genutzt (Brown et al., 1995; Kileny P.R., 1991; Kileny et al., 1994; Shallop, 1997). In diesem Kapitel soll ein Überblick über die Methodik der Messung von akustisch evozierten Potentialen gegeben werden.

Nach der Operation des Cochlea Implantates muß jedes System an die individuellen Parameter des Trägers angepaßt werden, um einen optimalen Höreindruck zu gewährleisten. Psychophysische Tests sind ein erprobtes Verfahren um die Anpassung des Cochlea Implantates zu optimieren. In klinischen Situation erzielen diese jedoch nicht immer den gewünschten Erfolg oder liefern unbefriedigende Ergebnisse. Dies betrifft insbesondere kleine Kinder oder CI-Träger ohne akustische Vorerfahrung. In diesen Fällen werden elektrisch evozierte auditorische Hirnstammpotentiale (E-ABR) zunehmend als Ergänzung der bekannten audiologischen Tests eingesetzt (Gallego et al., 1996; Hodges et al., 1994; Almqvist et al., 1993).

Als evozierte Potentiale werden volumengeleitete, extrazellulär registrierte elektrische Signale des Gehirns, die nach adäquater oder inadäquater Reizung erregbaren Gewebes entstehen, bezeichnet (von Specht and Kraak, 1990). Die Registrierung kann in unmittelbarer Nähe der Potentialgeneratoren erfolgen (Nahfeldtechnik) oder auch in größerer Entfernung an der Kopfhaut (Fernfeldtechnik).

Für eine mathematische Beschreibung des evozierten Potentials wird angenommen, daß sich die gemessene Bioaktivität $b_t^{(i)}$ aus einem stimulussynchronen Signalanteil r_t (zeitinvariant in i) und einem Störanteil zusammen $n_t^{(i)}$ zusammensetzt:

$$b_t^{(i)} = r_t + n_t^{(i)} \tag{2.1}$$

t - Meßzeitpunkt nach Reizeinsatz (t=0,...,T);
i - Wiederholung der Messung (i=0,...,N).

Messungen physikalischer Größen sind stets mit einem Fehler behaftet - sei es durch Unzulänglichkeiten in der Meßapparatur oder durch beeinflußbare bzw. nicht beeinflußbare äußere Prozesse. Bei der Messung von Hirnstammpotentialen kommt es zu Überlagerungen des Meßsignals mit verschiedenen Störprozessen. Systematische Fehler werden durch reizkorrelierte Prozesse ausgelöst (z.B. durch den Stimulationsartefakt, reizkorrelierte Muskelartefakte) und sto-

chastische Störsignale werden durch verschiedene willkürlich auftretende Prozesse ausgelöst (z.B. durch spontanes EEG, Bewegungsartefakte).

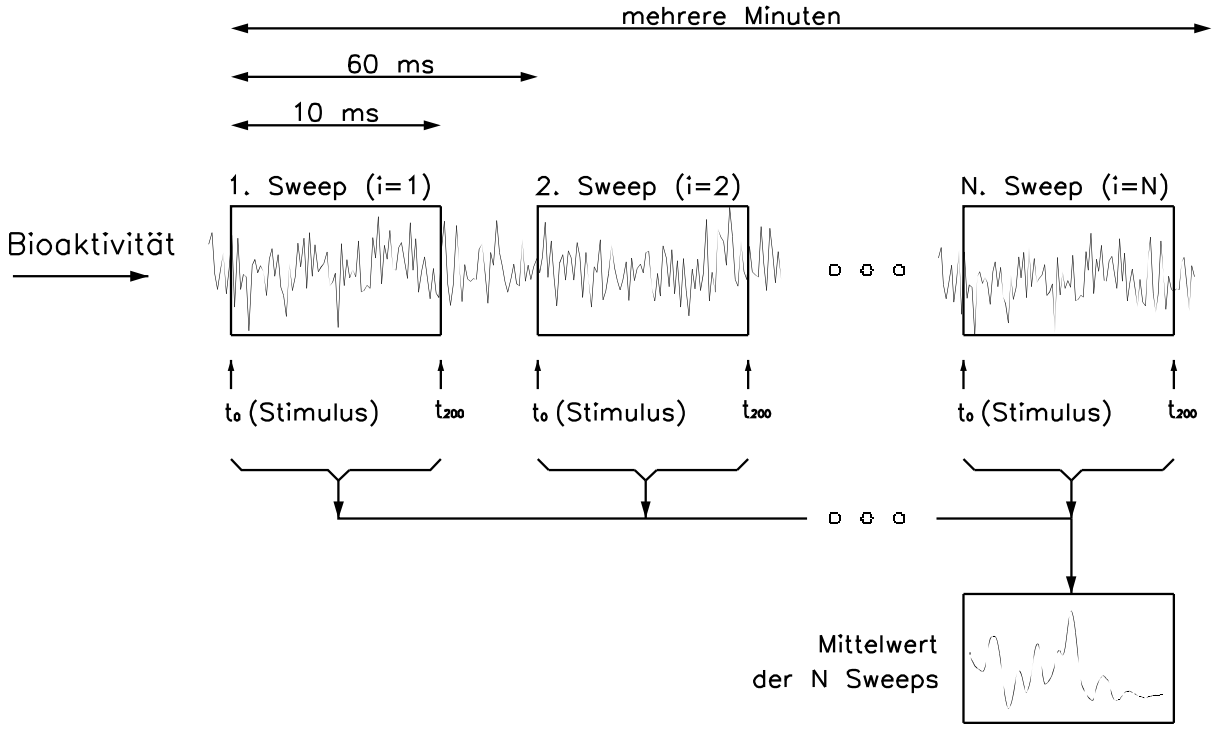


Abbildung 2.4: *Schematische Darstellung der reizsynchronen Mittelung bei der Registrierung akustisch evozierter Hirnstammpotentiale (Zeichnung nicht maßstabsgetreu, Zeitangaben stellen typische Werte dar)*

Ein Schätzer für das Signal r_t (das evozierte Potential) nach Messung von N Sweeps ist der arithmetische Mittelwert $\overline{r_t}$:

$$\overline{r_t} \;=\; \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} b_t^{(i)} \tag{2.2}$$

Die Mittelung von N Sweeps bewirkt eine Verringerung des Rauschanteils um den Faktor $\sqrt{N}$. Diese Aussage für den Mittelungsprozeß kann unter der Annahme einiger vereinfachender Modellvorstellungen gemacht werden (Rompelmann and Ross, 1986), die jedoch in der Praxis nur näherungsweise erfüllt werden:

- das evozierte Potential r_t ist vor Beginn des nächsten Stimulus abgeklungen;
- das evozierte Potential r_t ist zeitinvariant, jeder Stimulus löst identische evozierte Potentiale aus;
- die Störung n_t ist stationär, sie korreliert nicht mit dem Reiz und dem evozierten Potential, die Störung n_t ist normalverteilt und mittelwertsfrei, die Autokorrelationsfunktion der Störung wird außerhalb des Mittelungsabschnittes Null.

Die akustisch bzw. elektrisch evozierten Potentiale werden in der Auswertung durch die Kenngrößen Latenz und Amplitude der einzelnen Wellen quantifiziert. Durch die Überlagerung des gemessenen Signalanteils mit einer Störkomponente ist jedes Ergebnis nur als Näherungswert im Rahmen des bei der Messung aufgetretenen Fehlers anzusehen. Soll die Güte einer Messung charakterisiert werden, so muß ein Fehlerintervall angegeben werden.
Die Vermessung der Kurven und die Bestimmung der Latenzen der einzelnen Wellen erfolgt in drei Schritten (Graffunder, 1996):

- Welle erkennen: Lokale Maxima müssen als Welle erkannt werden. Die Schätzung des Potentials kann durch die vorhandene Reststörung erschwert werden - tatsächlich vorhandene Peaks werden verdeckt oder zusätzliche Peaks werden erzeugt.
- Latenz und Amplitude vermessen: Die Latenz der einzelnen Wellen ist mit Bezug zum Zeitpunkt des Reizeinsatzes t_0 zu ermitteln. Die Amplitude wird als Relativ-Amplitude des Peaks zum nachfolgenden lokalen Minimum vermessen.
- Fehlerintervalle bestimmen: Die stochastische Reststörung hat Einfluß auf den geschätzten Potentialverlauf. Damit sind die Latenz und Amplitude ebenfalls stochastische Größen, deren Fehlergrenzen zu ermitteln sind.

Die Ermittlung des reinen Hintergrundrauschens scheitert an der Separierung von Signal- und Rauschkomponente im post-Stimulusbereich. Es wurden verschiedene Wege vorgeschlagen, um die Reststörung zu ermitteln. Zum Einen wird das Rauschen im pre-Stimulusbereich analysiert (Hoth, 1986). Für den post-Stimulusbereich führt Schimmel (Schimmel, 1967) das alternierende Mitteln ein, Elberling und Don (Elberling and Don, 1984) schlagen die Betrachtung des Hintergrundrauschens zu einem festen Zeitpunkt für alle Sweeps vor. Diese sogenannte single-point Varianz für einen festen Zeitpunkt t_{SP} wird in der vorliegenden Arbeit für die Berechnung der Reststörung genutzt:

$$Var_N = \frac{1}{N\,(N-1)} \sum_{i=1}^{N} (b_{t_{SP}}^{(i)} - \hat{b}_{t_{SP}})^2 \tag{2.3}$$

Von Graffunder (Graffunder, 1996) wird der Latenzfehler als Quotient der Standardabweichung der 1. Ableitung an der Stelle des Maximum t_p und der Krümmung in diesem Punkt angegeben:

$$\frac{\sigma[\dot{b}(t_p)]}{|\overline{\ddot{r}(t_p)}|} \tag{2.4}$$

Die Krümmung des Peaks (zum Zeitpunkt t_p) kann durch Fitting der Meßwerte in der Umgebung des Peaks mit einem Polynom oder für äquidistante Meßwerte durch die Differenz

der Anstiege je zwei benachbarter Punkte erreicht werden:
$\ddot{m}(t_p) = (y_{p-1} - y_p) - (y_p - y_{p+1})$. Die Abschätzung des Latenzfehlers ist indirekt proportional zur Krümmung der Kurve - je spitzer ein lokales Maximum, umso geringer ist die Anfälligkeit für Verschiebungen des Gipfels entlang der Zeitachse. Die erste zeitliche Ableitung im Zähler weist auf die stärkere Verfälschung der Latenz durch hochfrequente Störungen hin.

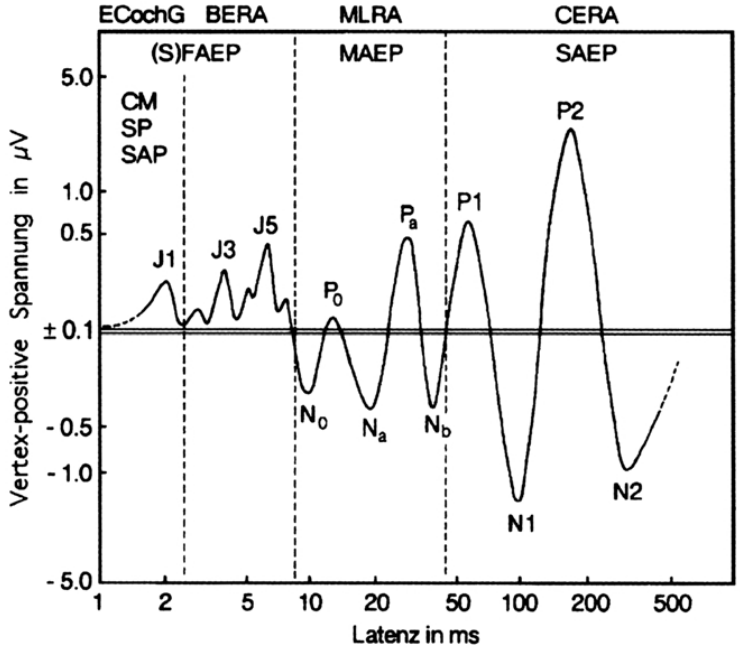


Abbildung 2.5: *Überblick über den zeitlichen Verlauf evozierter Potentiale. Logarithmische Darstellung im Zeit- und Amplitudenbereich. (nach Picton, 1974)*

Über die in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehenden Hirnstammpotentiale des auditiven Systems wurde erstmals Ende der 60er Jahre von Sohmer (Sohmer and Feinmesser, 1967) berichtet. Dabei hat sich die Bezeichnung der sieben lokalen Maxima (bis 10 *ms* nach Reizeinsatz) des vertex-positiven Potentials durchgesetzt (Jewett et al., 1970).
Als Reaktion des Gehirns auf akustische Stimulation findet eine Reihe von Prozessen statt, die zur Anregung verschiedener Verarbeitungszentren führt. Der prinzipielle Verlauf eines akustisch evozierten Potentials ist in Abb. 2.5 dargestellt. Es erfolgt die Einteilung der akustisch evozierten Potentiale nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Peaks nach Reizeinsatz (Latenz) in frühe oder Hirnstammpotentiale (auditory brainstem responses - ABR), mittlere (middle latency responses - MLR) und späte akustisch evozierte Potentiale (long latency responses - LLR). Diese drei Gruppen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der Kurvenformen, es sind für die Registrierung jeweils veränderte Stimulationsparadigmen und Konfigurationen des Aufzeichnungssystems notwendig.
Die akustisch evozierten Hirnstammpotentiale werden im klinischen Einsatz als ein Verfahren zur Messung der Integrität und altersgerechten Reifung des Hirnstamms eingesetzt, wobei eben-

so pathologische Veränderungen spezifischer Strukturen nachweisbar sind (Lehnhardt, 1987). Die Hirnstammpotentiale sind gut reproduzierbar und kaum beeinflußbar von der Vigilanz. Sie können bei voller Aufmerksamkeit, wie auch bei geistiger Ablenkung (lesen, fernsehen,...), im Schlaf oder unter Sedierung des Probanden gemessen werden.
Evozierte Potentialen können bereits kurz nach der Geburt eines Kindes gemessen werden. Aufgrund dieser Tatsache und der Unabhängigkeit von der Aufmerksamkeit eignet sich dieses Verfahren gut zur Diagnostik des auditorischen Systems unabhängig von der subjektiven Reaktionsmöglichkeit des Probanden (Begall, 1985). Diese Bedingungen findet man z.B. bei Untersuchungen im Kindsalter, bei mehrfach behinderten oder inkooperativen Patienten.

2.3 Das Cochlea Implantat

2.3.1 Einsatzspektrum von Cochlea Implantaten

Cochlea Implantate (CI) sind seit Anfang der 80er Jahre zur Therapie für taube oder hochgradig schwerhörige Patienten eingeführt. Sie ermöglichen den Patienten den Wieder- bzw. Ersterwerb auditorischer Wahrnehmung von Schallreizen. Unter Umgehung des Schalleitungsapparates des Mittelohres und der Weiterleitungs- und Verarbeitungsmechanismen der Cochlea, werden Erregungsströme über einen implantierten Elektrodenträger direkt dem Hörnerven zugeleitet. Voraussetzung ist, daß die in Frage kommenden Patienten nur unzureichende Erfolge mit konventionellen Hörhilfen erzielt haben. Im wesentlichen funktionieren konventionelle Hörgeräte über eine Verstärkung des akustischen Signals. Für die erfolgreiche Anwendung der konventionellen Hörhilfen ist unabdingbare Voraussetzung, daß das auditive System noch über eine zwar stark eingeschränkte, aber im Prinzip erhaltene Restfunktion verfügt.
Eine CI Implantation wird bei Patienten durchgeführt, für die diese Voraussetzung nicht erfüllt ist. Sie müssen bereits beidseitig ertaubt sein oder eine Schwerhörigkeit mit einem Hörverlust aufweisen, der die auditive Kommunikationsfähigkeit extrem einschränkt. Die Reizweiterleitung von der Cochlea über die Hörbahn zu den zentral gelegenen Hirnstrukturen darf dabei nicht gestört sein. Ist dies nicht der Fall besteht eine Kontraindikation für eine Implantation, da die Stimulation des Hörnerven über das CI nicht zu auditiven Wahrnehmungen führen würde. Vor Durchführung einer Implantation wird der Ort der Hörschädigung durch den Einsatz von Verfahren der subjektiven Audiometrie (einschließlich Promontoriumstest), der Messung von evozierten Potentialen (Elektrocochleographie, Hirnstammpotentiale, späte Potentiale), der Stapediusreflexprüfung, der otoakustischen Emissionen lokalisiert. Bei den gegenwärtig kommerziell verfügbaren CI wird ein Cochlea Stimulator mit Multi-Elektrodenträger in die Coch-

lea eingeführt (siehe Abb. 2.6). Der Elektrodenträger kann nur komplikationslos intracochleär plaziert werden, wenn die Cochlea mit Perilymphe gefüllt ist und keine Verknöcherungen vorhanden sind. Um dies zu beurteilen, werden bildgebende Verfahren eingesetzt (hochauflösende Felsenbein-Computertomographie, Magnetresonanztomographie).

2.3.2 Aufbau und Funktion von Cochlea Implantaten

Die gegenwärtig kommerziell verfügbaren CI-Systeme funktionieren alle nach dem gleichen Prinzip. Die Systeme bestehen aus den Grundbausteinen:

- Sprachprozessor mit externem Mikrofon,
- Sendespule,
- Cochlea Implantat mit Elektrodenträger.

Die Arbeitsweise läßt sich folgendermaßen beschreiben (siehe Abb. 2.6). Die Schallwellen der Umgebung werden von einem Mikrofon aufgenommen. Dieses Signal wird an den Sprachprozessor weitergeleitet. Dort werden diese Informationen in Stimulationsmuster zur Ansteuerung der Elektroden umgewandelt. Die Prinzipien (Kodierungsstrategien) die der Umrechnung zugrunde liegen sind verschieden und werden meist nach der Analysemethode benannt: z.B. werden Sprachmerkmale (MPEAK (Patrick et al., 1990)) bzw. Frequenzbänder mit maximaler Energie (SPEAK (Cochlear Ltd., 1996), ACE, N-of-M (Med-El, 1996)) extrahiert oder es kann das eingehende akustische Signal in eine kontinuierliche analoge (Compressed Analog) bzw. pulsatile (Continous Interleaved Sampler -CIS (Med-El, 1996)) elektrische Stimulation transformiert werden.
Die Signalübertragung vom Prozessor zum Implantat erfolgt im einfachsten Fall durch einen perkutanen Stecker. Bei diesen Systemen treten jedoch mitunter Komplikationen auf (z.B. Entzündungen, Vereiterungen). Aus diesem Grunde hat sich die drahtlose Übertragung durchgesetzt. Über eine magnetisch fixierte Sendespule werden die vom Prozessor errechneten Stimulationsmuster für die einzelnen Elektroden mittels eines vorgeschriebenen Hochfrequenz-Protokolls transkutan induktiv an den Empfängerschaltkreis des Implantates übertragen. Das CI hat keine eigene Energieversorgung (wie z.B. Herzschrittmacher), durch die induktive Kopplung wird die Energie zur Stimulation des Hörnerven und die Information, wie die Kodierung dieser Ansteuerung zu erfolgen hat, übertragen.

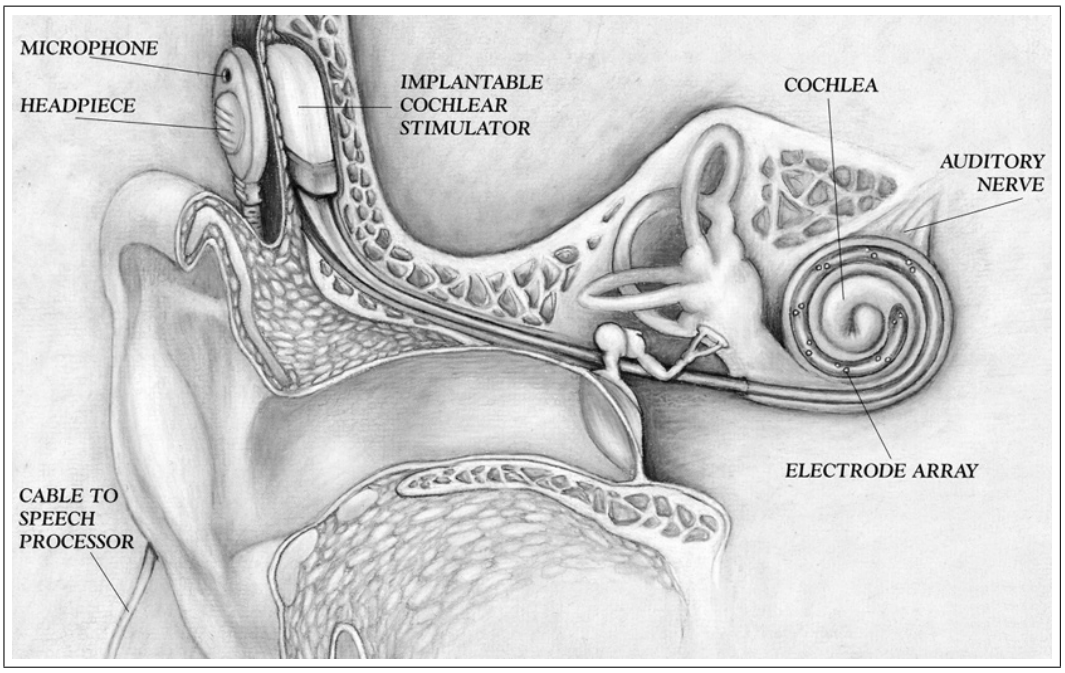


Abbildung 2.6: *Schnittdarstellung der Positionierung eines Cochlea Implantates im menschlichen Ohr (aus Advanced Bionics, 1998)*

Das Implantat befindet sich unter der Haut auf der Temporalschuppe des Felsenbeins und ist mit dem Elektrodenträger verbunden. Im Laufe der CI-Entwicklung wurden verschiedene Varianten des Reizelektrodenträgers entworfen. Es kann zwischen Systemen mit ein- und mehrkanaligen Elektrodensystemen und intra- und extracochleärer Elektrodenplazierung unterschieden werden. Zum jetzigen Zeitpunkt kommen hauptsächlich Implantatsysteme mit mehrkanaligen intracochleären Elektrodenträger zum Einsatz. Der Stromfluß zwischen den Elektroden kann in den Stimulationsmodi erfolgen:

- Monopolarer (MP) Modus - Stromfluß zwischen der angesteuerten Elektrode und einer festen (meist extracochleären) Referenzelektrode (Zierhofer et al., 1995);
- Common Ground (CG) - Stromfluß zwischen der angesteuerten Elektrode und den restlichen auf Masse geschalteten Elektroden (Cochlear Ltd., 1996);
- Bipolarer (BP) Modus - Stromfluß zwischen zwei intracochleären Elektroden (mit meist konstantem räumlichen Abstand) (Patrick et al., 1990);
- Quadrupolare oder tripolarer Modus - Stromfluß zwischen einer intracochleären und zwei benachbarten intracochleären Elektroden (links bzw. rechts mit gleichem räumlichen Abstand von dieser Elektrode lokalisiert) (Jolly et al., 1996; Miyoshi et al., 1996; Kral et al., 1998).

Die Ansteuerung der Elektroden kann simultan erfolgen (jede Elektrode muß eine separate Stromquelle haben) oder zeitlich nacheinander (wenn das System nur eine Stromquelle besitzt).
Zur Gewährleistung von Langzeitstabilität und zur Unterbindung von weiterführenden Schädigungen aus dem täglichen Einsatz haben sich eine Reihe von Spezifizierungen für das Design eines CI-Systems als Richtlinien herausgebildet (Clark et al., 1990; Döring, 1990; Mitchell et al., 1997; Xu et al., 1997):

- das Implantat muß aus biokompatiblem Material bestehen;
- der Elektrodenträger muß bei der Einführung in die Cochlea nur minimales Trauma verursachen;
- bei pulsatiler Stimulation müssen die Strompulse biphasisch und ladungsausgeglichen sein, mit einer maximalen Ladungsdichte von 32 $\mu C\ cm^{-2} jePhase$;
- sind die Bedingungen des Ladungsausgleichs strikt eingehalten, so dürfen Stimulationsraten von 1.000 *pps* überschritten werden.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Aufbau des E-ABR-Meßplatzes

3.1.1 Ansteuerung der Cochlea Implantate für elektrophysiologische Untersuchungen

Die elektrische Stimulation des auditiven Systems der CI-Patienten erfolgt mittels biphasischer ladungsausgeglichener Rechteckpulse (siehe Abb. 3.1). Sie bestehen aus zwei Pulsen mit einem geringen zeitlichen Abstand, wobei jeder Puls gleiche Ladung aber unterschiedliche Polarität aufweist.

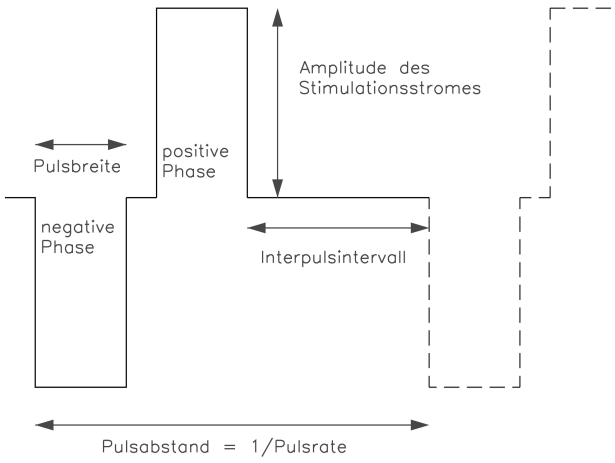


Abbildung 3.1: *Form und Parameter eines biphasischen elektrischen Pulses*

Für eine differenzierte elektrophysiologische Diagnostik ist eine Stimulation ausgewählter Elektroden mit genau definierten Parametern notwendig. Dies ist nur durch eine Ansteuerung des

Implantates unter Umgehung des Sprachprozessors möglich. Ziel war die Ansteuerung des Implantates mit Pulsmustern, wobei für jeden Puls folgende Parameter frei definierbar sind:

- Ort der Stimulation (Nummer der stimulierten Elektrode),
- Amplitude des Stimulationsstromes,
- Pulsbreite,
- Interpulsintervall (zeitlicher Abstand zwischen 2 Pulsen),
- Stimulationsmodus (monopolar, common ground, bipolar).

Diese Ansteuerung der Cochlea Implantate wird unter Umgehung von Mikrofon und Sprachprozessor durch die folgenden Systeme möglich:

1. für das Implantatsystem Nucleus Mini 22 der Firma Cochlear AG durch das PC-Cochlea Implantat-Interface PCCII V2.0 (”Aachener Sendekarte” genannt) des Instituts für Nachrichtengeräte und Datenverarbeitung (IND) der RWTH Aachen (Prof. Dr. rer.nat. Vary)

2. für die Systeme Combi40/Combi40+ (Zierhofer et al., 1995) von der Firma MedEl GmbH das Research-Interface (RI) des Instituts für Experimentelle Physik der Universität Innsbruck (Prof. Dr. rer.nat. Hochmair).

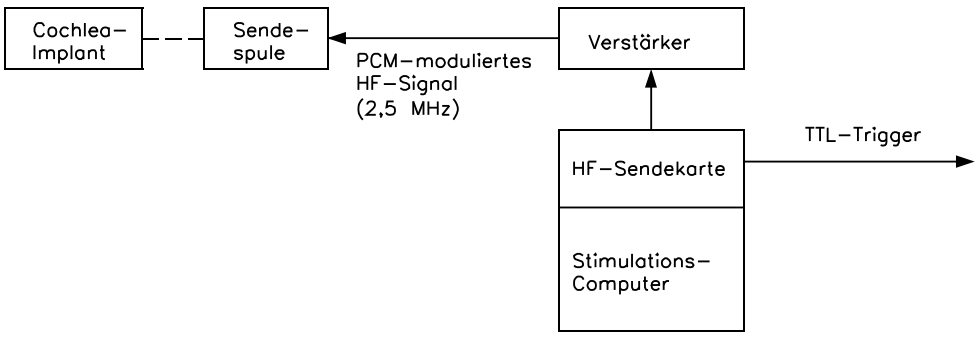


Abbildung 3.2: *Blockdiagramm der PC-Sendekarte für das CI-System Mini22*

Die ”Aachener Sendekarte” ist eine PC-Steckkarte für den ISA-Bus eines IBM-kompatiblen PC (Trompetter, 1994). Das Implantat Nucleus CI22 wird über ein PCM-Signal (2,5 MHz) angesteuert. Die Empfängerseite des Implantates wandelt die aus 6 Pulspaketen bestehende HF-Sequenz in die Ansteuerung einer Elektrode mit einem biphasischen Stimulationspuls mit den folgenden Parametern um: Elektrode, Referenz-Modus, Amplitude, Pulsbreite. Alle Parameter sind im Rahmen der technischen Spezifikation des CI frei wählbar. Verschiedene aufeinanderfolgende Pulse können wiederum als Pulsfolgen unter Kombination aller Parameter appliziert

werden. Die CI-Verstärkerschaltung wird extern an die ISA- Steckkarte angeschlossen (siehe Abb. 3.2).

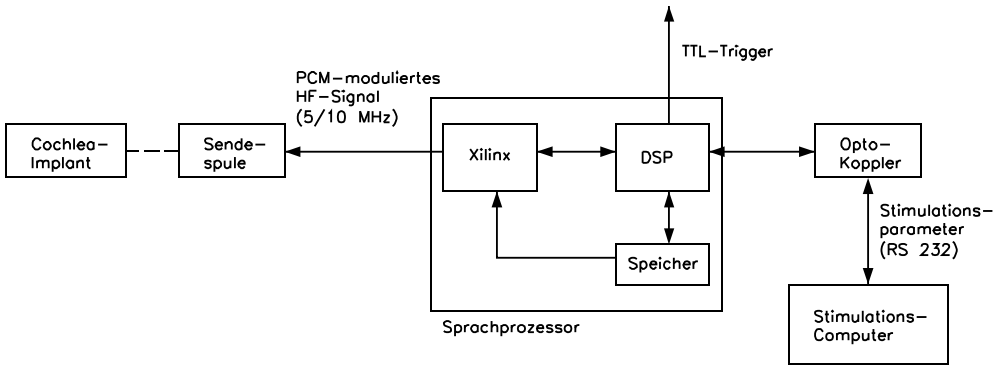


Abbildung 3.3: *Blockdiagramm des Research-Interface für das CI-System C40/C40+*

Das Research-Interface (RI) für die MedEl-Implantate (Brill and Zwicknagel, 1995) basiert auf einem Standard-Sprachprozessor. Er wurde für den Forschungseinsatz von der Universität Innsbruck in der Weise modifiziert, daß er im Rahmen seiner technischen Grenzwerte frei programmierbar ist und über einen zusätzlichen externen Ausgang zur Generierung eines stimulussynchronen Trigger verfügt. Das interne Programm des Sprachprozessors dient zur Umwandlung des durch das Mikrofon aufgenommenen Schalls in ein Stimulationsmuster zur elektrischen Ansteuerung des Hörnerven. Dieses Programm wurde so verändert, daß dieses Gerät nicht mehr auf akustische Signale der Umgebung mit einer algorithmischen Verarbeitung reagiert, sondern als frei progammierbarer Stimulusgenerator arbeitet. Die Komponenten Mikrofon, A/D-Wandler und Lautstärkeregler sind blockiert, da sie für die Stimulation im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchungen nicht benötigt werden. Durch den PC vorgegebene Stimulationspulse werden sequentiell abgearbeitet. Es wurde ein universelles Datenformat entwickelt, das eine flexible Anpassung des Meßplatzes an unterschiedliche Stimulationsparadigmen gewährleistet (siehe Abb. 3.3). Die Kommunikation mit dem PC erfolgt über eine asynchrone serielle Datenleitung. Die zentrale Komponente des Sprachprozessors bildet ein DSP Motorola 56001, der die Kontrolle des gesamten Programmablaufes zur Ansteuerung der Cochlea Implantate übernimmt: Kommunikation mit dem PC, Programmsteuerung, Speicherzugriffe, Bereitstellung der Stimulationsdaten, Triggerausgabe.

Es ist möglich, die Parameter für mehrere Pulse frei zu wählen: Elektrode, Amplitude, Pulsbreite und Pulsrate. Es kann dabei eine beliebige Abfolge von Pulsen kombiniert werden, wobei durch die Größe des internen Programmspeichers Sequenzen auf maximal 200 verschiedene Pulse beschränkt sind.

Für die CI-Systeme Nucleus Mini22 bzw. MedEl C40 und C40+ können mit dem PCCII bzw.

dem RI beliebige Stimulationspulse im Rahmen der technischen Grenzen des jeweiligen Systems generiert werden. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten CI-Systeme sind in Tabelle 3.1.1 mit ihren Spezifikationen aufgelistet. Bei beiden Systemen ist es möglich, das hochfrequente Trägersignal für die Zeit der Messung der evozierten Potentiale auszuschalten.

Parameter	Nucleus Mini22	MedEl C40	MedEl C40+
Pulsbreite (Schrittweite) [μs]	20..400 (0,4)	40..400 (2,5)	27 ..400 (1,67)
Pulsamplitude (Schritte) [μA]	1..1700 (239)	1..2000 (512)	1..2000 (512)
minimaler Interpulsabstand [μs]	200	2,5	1,67
Stimulationsmodi	common ground, bipolar	monopolar	monopolar
Elektrodenanzahl	22	8	12

Tabelle 3.1: *Technische Grenzwerte der Stimulationsparameter für die verschiedenen CI-Systeme*

3.1.2 Konfiguration des E-ABR-Meßplatzes

Die Ableitung der E-ABR erfolgte an einem stationären Meßplatz in der Abteilung für Experimentelle Audiologie und Medizinische Physik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg. Der Aufbau dieses Meßplatzes war Voraussetzung für die weiterführenden Untersuchungen. Der Meßplatz lehnt sich in vergleichbaren Punkten an die ERA-Richtlinien der ADANO (Arbeitstagung der deutschsprachigen Audiologen und Neurootologen) an (Hoth and Lenarz, 1994). Er wurde für die Messung von elektrisch evozierten Potentialen optimiert und entspricht dem derzeitigen Konsens der ADANO betreffend der technischen Spezifikationen eines E-ABR-Meßplatzes (Hey et al., 1998a).
Die Funktionsweise des in Abb. 3.4 dargestellten Meßplatzes kann wie folgt beschrieben werden: Zur Fernfeldableitung der E-ABR wurde die Bioaktivität mittels Ag/AgCl-Klebeelektroden von der Kopfhaut abgeleitet. Es wurde differentiell zwischen Vertex und ipsilateralem Mastoid abgeleitet mit der neutralen Elektrode auf der Stirn. Die Patienten befanden sich in einem elektrisch geschirmten Untersuchungsraum (Firma IAC). Während der gesamten Untersuchung saßen sie entspannt in einem Sessel. Die Untersuchungen erfolgte an unsedierten Patienten.
Zur Vermeidung von Störungen durch das hochfrequente Trägersignal für die CI Ansteuerung (5 bzw. 10 MHz für CI-Systeme Nucleus Mini22 bzw. MedEl C40/C40+) wurde die Bioaktivität der Filterung mit einem passiven Tiefpaß ($f_g = 400\ kHz$) (Game et al., 1990) unterzogen und danach um 76 dB verstärkt. Um bei der Wandlungsrate von 20 kHz das Abtasttheorem

einzuhalten kam ein Anti-Aliasing Filter $f_g = 8\ kHz$ zum Einsatz. Anschließend wurde aus diesem EEG-Signal mit einem Bandpaß der für Hirnstammpotentiale interessierende Frequenzbereich eingegrenzt. Die folgenden Filterparametern charakterisieren den Bandpaß: Hochpaß $f_g = 10\ Hz$ mit $A = 6\ dB\ /\ Octave$, Tiefpaß $f_g = 2500\ Hz$ mit $A = 12\ dB\ /\ Octave$. Mit einer Signalprozessorkarte (DAP 2400 der Firma Microstar) wird die Bioaktivität nochmals um 20 dB verstärkt und stimulussynchron mit einem A/D-Wandler einer Verarbeitungsbreite von 12 bit digitalisiert.

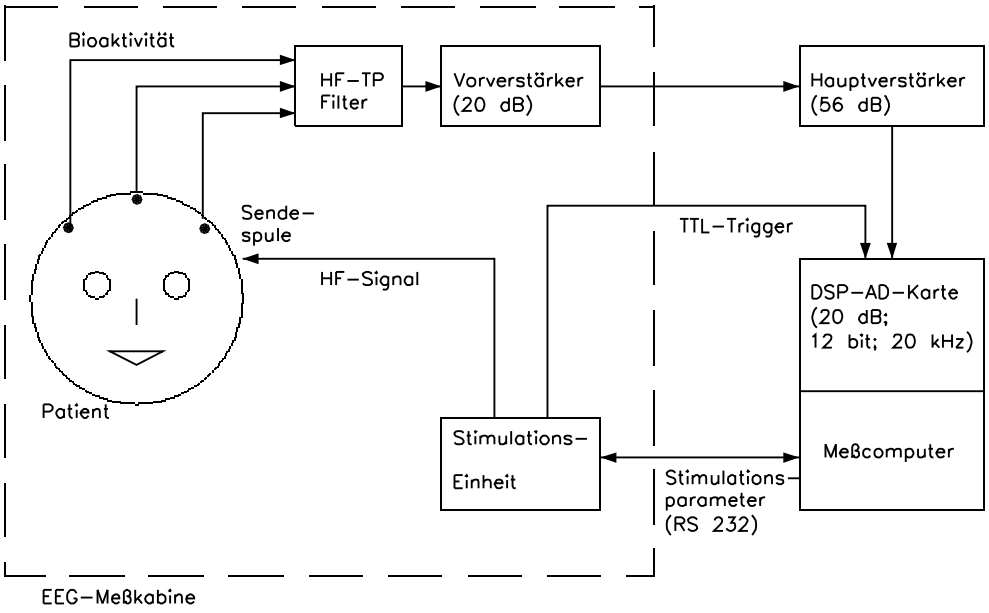


Abbildung 3.4: *Meßplatz für die Registrierung von elektrisch evozierten auditorischen Hirnstammpotentialen*

Das Meßwerterfassungsprogramm wurde auf einem PC realisiert. Die digitalisierten Meßwerte wurden ohne weitere Vorverarbeitung auf einem Massenspeicher archiviert. Sie standen somit für weiterführende off-line Analysen zur Verfügung.

3.2 Patienten

An den Untersuchungen nahmen 34 CI-Träger (17 Frauen, 17 Männer) im Alter von 3 bis 62 Jahren teil. Keiner der Patienten zeigte einer Ossifizierung der Cochlea. Die intraoperative Röntgenaufnahme wies bei allen CI-Trägern eine korrekte Lage des Elektrodenträgers in der Cochlea nach (Begall, 1997).

Die Untersuchungen wurden im Rahmen der postoperativen klinischen Diagnostik an der HNO-Klinik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und der Rehabilitationsaufenthalte am Cochlear Implant Rehabilitationszentrum Sachsen-Anhalt in Halberstadt durchgeführt. Die Teilnahme der Patienten an den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen war freiwillig. Eine Teilnahme oder Nichtteilnahme hatte keine Auswirkungen auf die stattfindende klinische Betreuung. Der Ausschluß von Patienten von der Teilnahme an diesen Untersuchungen stellte keinen therapeutischen Nachteil für die Patienten dar.
Die Patienten nahmen an einer oder auch mehreren Untersuchungen teil. Genaue Zuordnungen sind den Ergebnissen zu entnehmen.
Tab. 3.2 stellt eine Übersicht über die untersuchten CI-Träger dar. Angegeben sind die Identifikationsnummern und das Geschlecht der Patienten, das Alter bei der Implantation, die Dauer der Taubheit bis zur Inbetriebnahme des Sprachprozessors, die Dauer der Erfahrung mit dem Cochlea Implantat, in welchem Sprachstadium die Ertaubung erfolgte, das eingesetzte Implantat-System MINI22 der COCHLEAR AG und C40/C40+ der MedEl GmbH, die Anzahl der eingeführten Elektroden, sowie die zur Ertaubung oder zu einer hochgradigen Schwerhörigkeit führende Ätiologie.

Tabelle 3.2: *Patientendaten der an den durchgeführten Untersuchungen teilnehmenden CI-Träger (prog. SH - progrediente Schwerhörigkeit)*

Pat-ID	Geschl. [m/w]	Alter bei OP [Jahre]	Taubheitsdauer [Jahre]	CI-Erfahrung [Jahre]	Ertaubung [prä/peri /postlingual]	CI-System	Elektrodenanzahl	Ertaubungs-Ursache
005	m	7	7	3	prä	CI22	17	hereditär
017	m	9	8	3	prä	CI22	22	Meningitis
020	w	11	3	2	post	CI22	22	unbekannt
025	m	15	9	3	peri	CI22	22	unbekannt
026	m	16	16	3	prä	CI22	22	Röteln
032	w	33	32	3	prä	CI22	22	unbekannt
033	w	4	4	3	prä	CI22	21	hereditär
036	w	8	2	3	peri	CI22	22	unbekannt
038	m	3	2	2	prä	CI22	20	Meningitis
039	w	11	10	2	peri	CI22	22	Meningitis
041	w	61	36	2	post	C40	8	Diphtherie
042	w	34	2	2	post	C40	8	prog. SH
043	m	8	7	2	prä	CI22	22	Meningitis
044	m	10	1	2	peri	CI22	22	Mumps
045	m	6	6	2	prä	CI22	22	unbekannt
050	m	38	22	2	post	C40	8	Unfall
056	w	10	10	1	prä	CI22	22	unbekannt
058	w	3	3	1	prä	CI22	22	unbekannt
059	m	31	31	1	prä	C40	8	Meningitis
060	m	48	1	1	post	C40+	12	Hörstürze
061	m	57	7	1	post	C40	8	Hörstürze
063	w	10	10	1	prä	CI22	22	unbekannt
067	m	13	12	1	prä	C40+	12	Unfall
072	m	49	0	1	post	C40+	12	Unfall
076	w	57	4	1	post	C40+	12	Hörstürze
078	w	8	8	1	prä	C40+	12	unbekannt
079	w	11	11	1	prä	C40+	12	unbekannt
081	m	41	11	1	post	C40+	12	hereditär
084	w	8	8	1	prä	C40+	12	hereditär
200	m	8	8	3	prä	CI22	22	unbekannt
201	m	13	13	2	prä	CI22	22	unbekannt
202	w	21	21	1	prä	CI22	22	unbekannt
203	w	10	10	4	prä	CI22	22	unbekannt
205	w	12	12	2	prä	CI22	22	unbekannt

3.3 Reduktion des Einflusses des Stimulationsartefaktes

3.3.1 Charakterisierung des Stimulationsartefaktes

Bei der Messung von E-ABR wird der Eingang des Meßverstärkers durch die elektrischen Stimulationspulse des Cochlea Implantates bis in seinen Grenzbereich ausgesteuert. Nach dem Stimulusende dauert es eine gewisse Zeit, bis die Übersteuerung des Verstärker beendet ist. Dies soll im Weiteren als Stimulationsartefakt bezeichnet werden. Das gemessene elektrisch evozierte akustische Hirnstammpotential überlagert sich mit der Abklingfunktion des Stimulationsartefaktes. In Abhängigkeit von verschiedenen technischen Parametern (Verstärker, Stimulationsstrom, -modus, Pulsbreite des Stimulus, Plazierung der Ableitelektroden relativ zum Implantat) kann die Abklingfunktion eine Zeitdauer von mehreren Millisekunden aufweisen. Die Wellen des evozierten Potentials weisen ebenfalls eine Latenz von einigen Millisekunden auf (Abb. 3.8). Im Ergebnis der Überlagerung der Messung mit dem Stimulationsartefakt finden sich Veränderungen im Potentialverlauf, die bis zur Unkenntlichkeit einzelner Wellen führen können (Abb. 3.5 rechts).

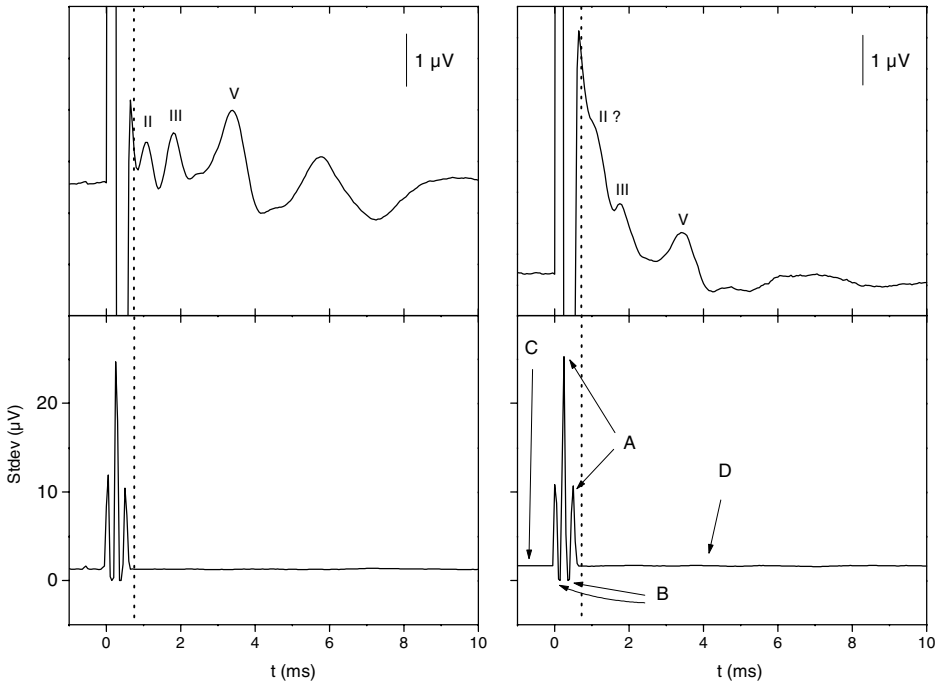


Abbildung 3.5: *Einfluß des Reizartefaktes auf Potential und Standardabweichung (Gl. 2.3) verschiedener Messungen (2 Patienten)*
links: Potential gering vom Stimulationsartefakt überlagert,
(Pat-ID 020, Mini22, El 10, bipolar+1, $t_{pb} = 200\mu s/Phase, I_{stim} = 1,0mA$)
rechts: Potential bis 4 ms nach Reizeinsatz vom Artefakt überlagert)
(Pat-ID 039, Mini22, El 15, bipolar+1, $t_{pb} = 200\mu s/Phase, I_{stim} = 1,5mA$)

Die klassischen Voraussetzungen für die Schätzung von evozierten Potentialen gehen von der Grundannahme aus, daß die gemessene Bioaktivität eine Überlagerung von Signal r und unabhängigem biologischen Hintergrundrauschen n darstellt (vergl. Kap. 2). Für akustisch evozierte Potentiale konnte gezeigt werden, daß die Reststörung eines evozierten Potentials für alle t konstant ist (von Specht and Kraak, 1990). Es soll untersucht werden, ob diese Aussage auf die E-ABR übertragbar ist. Hierbei interessiert insbesondere die Frage, wie sich der Stimulationsartefakt auf die Reststörung auswirkt.

In Abb. 3.5 sind zwei Messungen von E-ABR mit geringer (links) bzw. großer (rechts) Dauer der Abklingfunktion gezeigt. Das linke Diagramm zeigt ein vom Stimulusartefakt wenig gestörtes Potential; die Wellen II, III und V sind klar zu erkennen. Latenz und Amplitude können bestimmt werden. Im rechten Diagramm ist dagegen eine Messung zu sehen, die wesentlich vom Stimulationsartefakt überlagert ist. Welle II bildet kein lokales Maximum; Latenz und Amplitude sind nicht bestimmbar. Für Welle III kann nur die Latenz ermittelt werden. Erst für Welle V ist es möglich, Latenz und Amplitude zu bestimmen.

Die Standardabweichung (Gl. 2.3) im Bereich "A" weist die größten Werte auf. Dies ist durch die Art des Triggerzugriffs der DSP-Karte bedingt - der Triggerkanal wird nur mit einer Abtastrate von 20 kHz analysiert. Es tritt bei der AD-Wandlung ein Fehler in der Wahl des Zeitnullpunktes von $\Delta t_{0_{MAX}} = \pm 1/f_{Abtast}$ (t_0 - Beginn des Stimulationspulses; f_{Abtast} - Abtastfrequenz) auf. Dies bedingt eine hohe Standardabweichung der Meßwerte auf den Flanken des Stimulationspulses. Der Eingangsbereich des A/D-Wandler von $\pm 5\ V$ wird in der Plateau-Phase des Stimulus übersteuert. Die digitalisierten Meßwerte werden beim minimalen bzw. maximalen Wert der Eingangsspannung des A/D Wandlers begrenzt - alle Werte sind gleich. Im Bereich "B" ist die Standardabweichung $\delta = 0$.

Obwohl in Abb. 3.5 berechnet, ist während der Phasen A und B die Voraussetzung für die Berechnung der Standardabweichung nicht gegeben: die Meßwerte sind nicht normalverteilt. Aus diesem Grund ist dieser zeitliche Bereich bei der Auswertung des Potentialverlaufs auszuschließen. Das Ende der Stimulationsphase t_{stim} wird als der Zeitpunkt eingeführt, an dem die Standardabweichung der gemessenen Bioaktivität das konstante Niveau des Bereiches "D" erreicht und die Meßwerte wieder normalverteilt sind. Der Wert der Standardabweichung für den Bereich "D" sollte ebenfalls mit dem Pretriggerbereich "C" übereinstimmen. Man erhält für die beiden Messungen in Abb. 3.5 den Wert von $t_{stim} = 0,8\ ms$.

Im Fall der E-ABR ist der Ansatz des Mittelungsprozesses (Gl. 2.1) um einen zusätzlichen Term a_t für die Abklingfunktion des Stimulusartefakt zu erweitern. Aufgrund der zeitlichen Invarianz des Stimulationsstromes während einer Messung, wird der Reizartefakt als konstant in i angenommen : $x_t^{(i)} = r_t + n_t^{(i)} + a_t$.

3.3.2 Verfahren zur Reduktion des Stimulationsartefaktes

Ein weiteres Verfahren zur Reduktion des Einflusses des Stimulationsartefaktes auf den gemessenen Potentialverlauf besteht in der Wahl des Reizparadigmas (Almqvist et al., 1993). Der Reizartefakt wird mit wechselnder Polarität der initialen Phase des biphasischen Stimulationspulses aufgezeichnet. In den eigenen Untersuchungen wurde die Methode der Feldumkehr für den bipolaren Stimulationsmodus (Nucleus Mini22) realisiert. Es wird dabei zwischen dem Modus bipolar+1 (bipolare Stimulation der Elektroden x und x+2) und bipolar-1 (bipolare Stimulation der Elektroden x+2 und x) (Abb. 3.6 links) gewechselt.

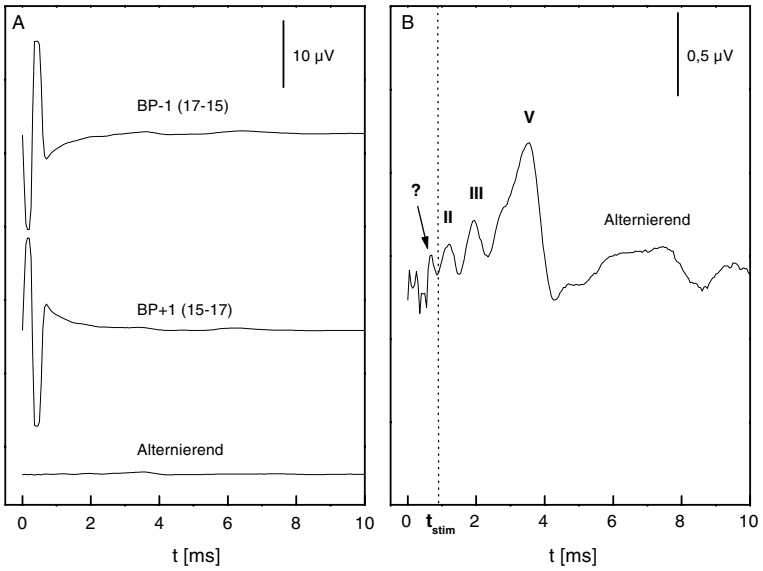


Abbildung 3.6: *Reduktion des Reizartefaktes durch "reverse" Stimulation. (Pat-ID 039, Mini22, El 15, bipolar+1, $t_{pb} = 200\mu s/Phase, I_{stim} = 1,6mA$) A) Stimulusartefakt in den Stimulationsmodi bipolar-1 und bipolar+1 an den gleichen Elektroden und der Mittelwert aus bipolar-1 und bipolar+1 (alternierend), B) Mittelwert in anderem Maßstab*

Die Interpretation der Artefakt-bereinigten Kurve in Abb. 3.6 rechts sollte nicht dazu verleiten, den mit einem "?" gekennzeichneten Peak als physiologische Antwort (z.B. Welle I) anzusehen. Da dieses lokale Maximum im Bereich $t < t_{stim}$ (vergleiche Abb. 3.5) liegt, wird die Schätzung des Potentials durch die große Reststörung in diesem Bereich beeinflußt.

Wie oben gezeigt wurde, überlagert der Stimulusartefakt die Messung von E-ABR nach dem Stimulusende t_{stim} nur additiv. Diese Eigenschaft kann für die off-line Korrektur von E-ABR ausgenutzt werden. Die Abklingfunktion wird geschätzt und vom Potentialverlauf subtrahiert. In Abb. 3.7 wird der Effekt der Kurvenkorrektur an zwei Messungen demonstriert, die bis auf den Stimulationsmodus (bipolar alternierend zueinander) unter identischen Bedingungen gewonnen wurden. Die zwei Teilkurven weisen identische Signalanteile r_t und inverse Artefakte

a_t auf. In Abb. 3.7 links ist die Approximation der Abklingfunktion mit einer Funktion der Form $f(t) = e^{-const*t}$ dargestellt. Im mittleren Bildteil sind die korrigierten Kurven als Differenz der gemessenen Kurve und der Approximation mit der Exponentialfunktion dargestellt. Es sind die Komponenten Welle II und III klar zu erkennen, die Latenz der lokalen Maxima kann bestimmt werden. Im rechten Bild sind der Mittelwert der gemessenen Kurven (aus Teilbild a) und der Mittelwert der korrigierten Kurven (aus Teilbild b) gegenübergestellt. Die Differenz der beiden Kurven zeigt im Bereich der Welle II eine Abweichung der beiden Endergebnisse voneinander, die jedoch noch deutlich unter der Amplitude der Welle II liegt.

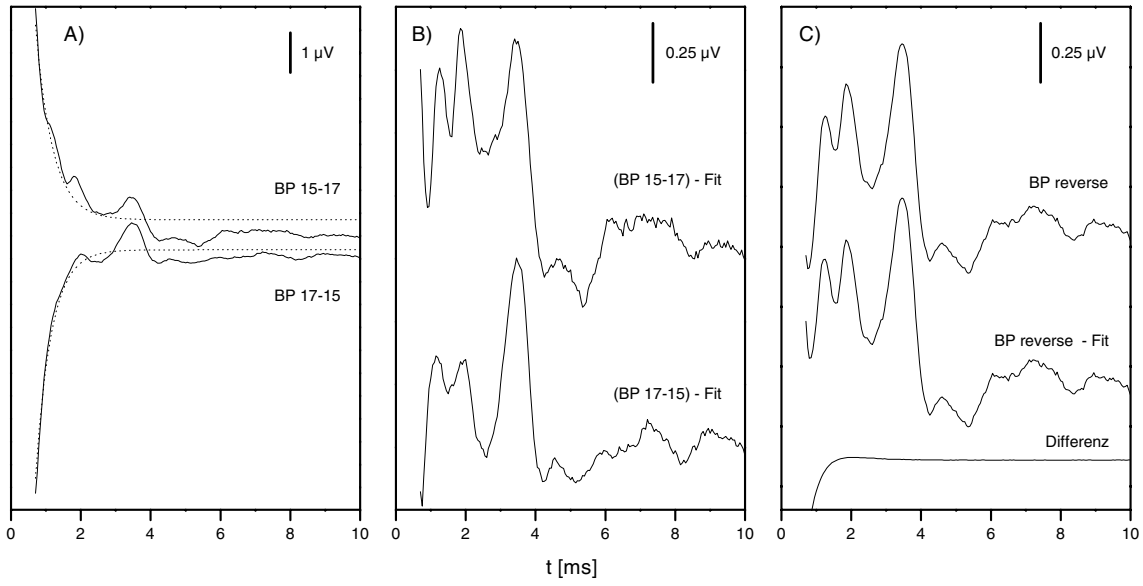


Abbildung 3.7: *Off-line Korrektur des Stimulationsartefaktes - Gegenüberstellung der "reverse" Stimulation und die Subtraktion einer Fitting-Funktion (Pat-ID 039, Mini22, El 15, $t_{pb} = 200\mu s/Phase, I_{stim} = 1,5mA$)*
a) gemessene Kurven und die Fitting-Funktion (Ansatz: $f(x) = a * exp(b * x) + c$)
b) Korrigierte Kurven
c) Gegenüberstellung von Reverse Stimulation und korrigierter Reverse Stimulation sowie deren Differenzkurve

3.4 Elektrisch evozierte auditorische Hirnstammpotentiale

3.4.1 Input-output Funktion der E-ABR

Der Vergleich der akustisch (ABR) und elektrisch evozierten Hirnstammpotentiale (E-ABR) in Abb. 3.8 zeigt prinzipielle Unterschiede auf. Die akustisch evozierten Hirnstammpotentiale weisen bei hohen Stimulationsintensitäten bis zu 7 Wellen auf: I bis VII (Jewett et al., 1970). Die Potentialkonfiguration der E-ABR (Abb. 3.8) weist typischerweise nur 3 Wellen auf und unterscheidet sich in einigen Merkmalen wesentlich von denen der ABR.

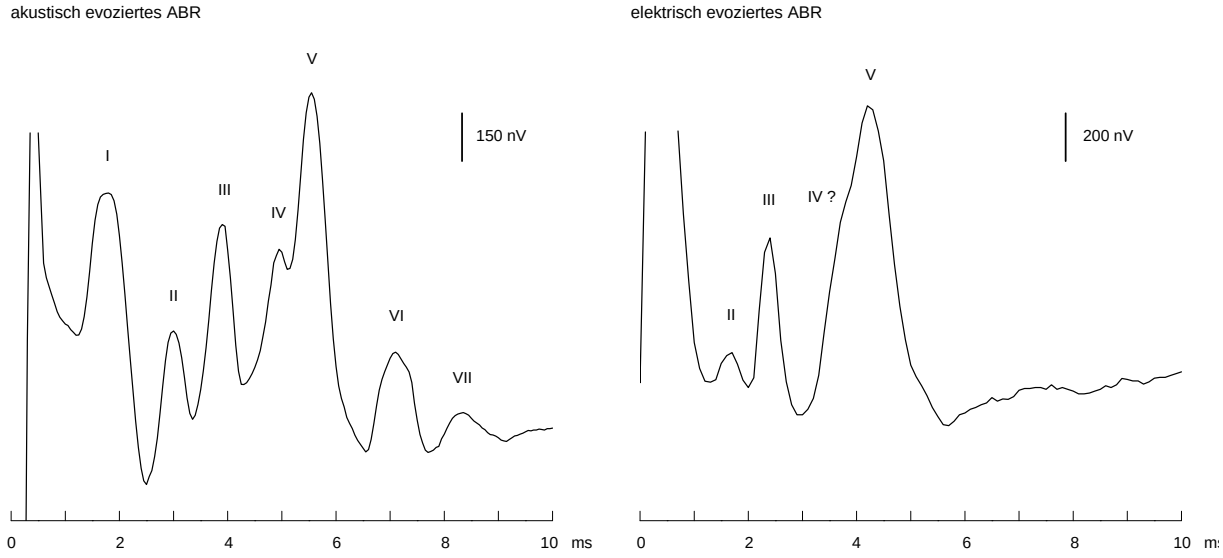


Abbildung 3.8: *Akustisch und elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale*
links: Normalhörende Person - Stimulation mit akustische Klicks $100\mu s$*, 90 dB SPL,* 17 *Reize/s,* 2000 *Mittelungen;*
rechts: CI-Träger - Stimulation mit biphasischen Rechteckpulsen, Pat-ID 042, El 2*, monopolar,* t_{pb}*= 40* $\mu s/Phase$*,* $I_{stim} = 800\mu A$*,* 17 *Reize/s,* 2000 *Mittelungen*

Die Absolutlatenzen der Wellen II, III und V der E-ABR sind um ca. 2 *ms* gegenüber den akustisch evozierten Hirnstammpotentialen verkürzt, wohingegen die Interpeak-Latenzen vergleichbare Werte aufweisen (Kasper et al., 1992). Die direkte elektrische Stimulation der Hörnervenfasern umgeht die Weiterleitungsmechanismen des Schalls durch das mittlere und innere Ohr. Die Wanderwelle ist nicht existent. Somit werden die Nervenzellen nicht nacheinander in Abhängigkeit von der Entfernung vom runden Fenster stimuliert, sondern alle durch die Elektrode angeregten neuronalen Strukturen werden gleichzeitig ohne Laufzeitverzögerungen angeregt.
Einen großen Einfluß auf die Potentialkonfiguration hat die Reizintensität. Mit Zunahme

des Stimulationsstromes sind die einzelnen Wellen deutlicher zu erkennen, ihre Amplitude nimmt zu. Die Latenz ist dagegen indirekt proportional zur Reizstärke, sie nimmt bei hohen Reizströmen ab.

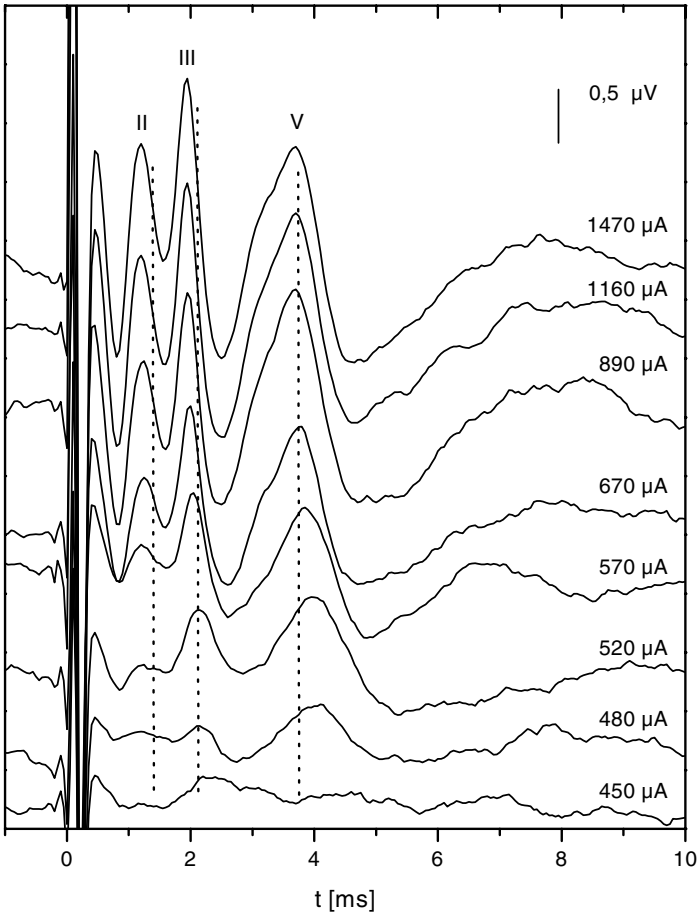


Abbildung 3.9: *E-ABR-Messung bei einem CI-Träger in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom an einer festen Elektrode (rechts an jeder Kurve ist der zugehörige Stimulationsstrom aufgetragen); CI-Träger mit Nucleus Mini22, Pat-ID 202, Elektrode 10, bipolar+1,* t_{pb}*= 100* $\mu s/Phase$.

In Abb. 3.9 ist die Latenzverlängerung der Wellen II, III und V mit Abnahme des Stimulationsstromes zu erkennen. Die Latenzverlängerung bei Messung der Potentiale an der Nachweisbarkeitsschwelle gegenüber dem maximal tolerierten Stimulationsstrom betrug bei den untersuchten Patienten für die Welle V maximal 0.8 ms. Diese Veränderungen der Latenz sind im Vergleich zu den ABR gering. Hier betragen die Verlängerungen der Latenz von Welle V bei Abnahme des Schalldruckpegels von 90 auf 20 dB NHL bis 4 ms.

Es wurden E-ABR für eine Gruppe von 10 Probanden unter gleichen Stimulationsbedingungen gemessen. Die Ableitung der E-ABR erfolgte bei Stimulation in mehreren Stufen zwischen Wahrnehmungsschwelle und maximal akzeptierter Reizintensität. An der Messung nahmen Pa-

tienten mit einem CI-System Nucleus Mini22 teil, wobei die Untersuchung bei allen Probanden an der Elektrode 15 im Stimulationsmodus bipolar+1 mit einer Pulsbreite von 200μs je Phase erfolgte. Es erfolgte eine Auswertung dieser Kurven hinsichtlich Latenz der Wellen III und V, der Interpeaklatenz III-V und der Amplitude der Welle V in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom. Die Kennlinien sind in Abb. 3.10 dargestellt.

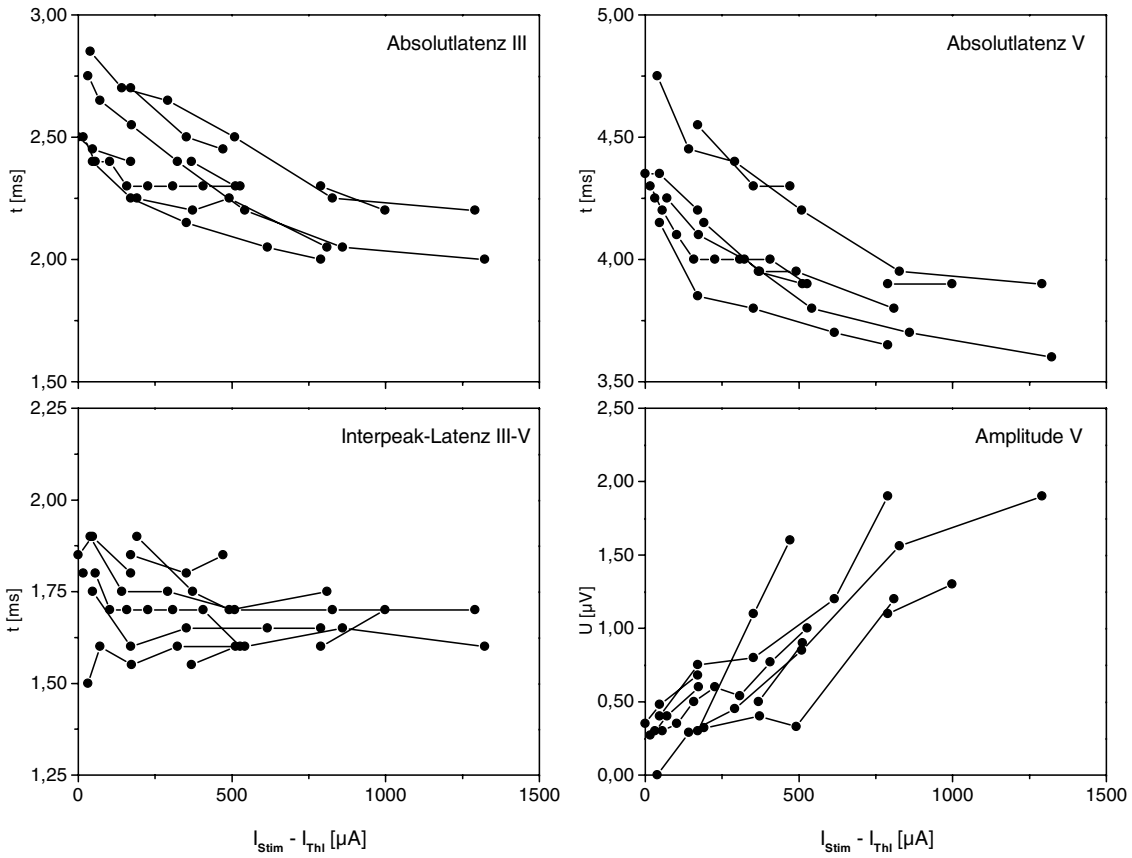


Abbildung 3.10: *Absolutlatenzen von Welle III und V, Interpeaklatenz III-V und Amplitude der Welle V der E-ABR in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom (Stimulationsstrom über der subjektiven Hörschwelle); 10 CI-Träger mit Nucleus Mini22, Pat-ID 005, 020, 025, 032, 033, 039, 043, 058, 200 und 203, Elektrode 15, bipolar+1, t_{pb}=200 $\mu s/Phase$.*

Zum Vergleich von elektrischer und akustischer Stimulation wurden in Tab. 3.3 die Latenzen der E-ABR bei maximal akzeptierter Lautheit mit den Ergebnissen der ABR anderer Arbeitsgruppen (Abbas and Brown, 1991a; Allum et al., 1990; Kasper et al., 1992) verglichen . Welle I der E-ABR ist aus meßtechnischen Gründen nur in Ausnahmefällen nachweisbar. Die Wellen II, III und V sind im E-ABR in den meisten Fällen gut ausgeprägt.

	ABR t [ms]	E-ABR t [ms]
Absolutlatenz III	3.9 ± 0.19	2.2 ± 0.2
Absolutlatenz V	5.7 ± 0.25	3.9 ± 0.3
Interpeaklatenz III-V	1.9 ± 0.18	1.7 ± 0.1

Tabelle 3.3: *Vergleich der Latenzen (mit Standardabweichung des Mittelwertes) akustisch und elektrisch evozierter auditorischer Hirnstammpotentiale.*
ABR Daten (N=50) wurden bei 60 dB SL gemessen (Daten entnommen: Kasper et al. (1992)).
E-ABR Daten (N=10) wurden bei maximal toleriertem Stimulationsstrom ermittelt (Nucleus Mini22, Pat-ID 005, 020, 025, 032, 033, 039, 043, 058, 200 und 203, El 15, bipolar+1, t_{pb}=200 $\mu s/Phase$).

3.4.2 Störungen der input-output Funktion der E-ABR

Bei der elektrischen Stimulation in der Cochlea kann es in Ausnahmefällen passieren, daß außer dem Hörnerven auch andere neuronale Strukturen angeregt werden. Dies spiegelt sich in den in Fernfeldtechnik gemessenen E-ABR wieder. Es werden hier Abweichungen der Kurvenform der E-ABR im Vergleich zu den Messungen in Abb. 3.8 und 3.9 vorgestellt.
Die Messung der Amplitude der Welle V wird als Differenz der lokalen Maxima des positiven Peaks und des darauf folgenden lokalen Minimum eingeführt. Hierbei wird eine wie in Abb. 3.8 beschriebene Potentialkonfiguration angenommen. Diese Struktur kann jedoch durch die stimulussynchronen Reaktionen anderer neuronaler Strukturen gestört werden.
In Abb. 3.11 ist eine E-ABR-Messung zu sehen, die von nichtauditiven Komponenten überlagert ist. Dieser Patient weist einen subjektiven Dynamikbereich von 200 - 1100 μA (MedEl C40, Elektrode 1, 40 μs Pulsbreite/Phase, 18 pps Pulsrate) auf. Ab einem Stimulationsstrom von 1100 μA kommt es zu schmerzhaften Empfindungen im Innervationsbereich des Facialisnerven (vergl. van den Honert et al. (1986)). Bei 1060 μA war eine subjektive Lautheit von "mittellaut" erreicht, die bei weiterer Erhöhung des Stimulationsstromes sofort zu einer somatosensorischen Reizung und nicht zu einer weiteren Zunahme der Lautheit auf "laut" bzw. "sehr laut" (entsprechend der subjektiven Lautheitsbeurteilung nach dem Würzburger Hörfeld (Kießling, 1997)) führt.
Bei einem Stimulationsstrom von 620 μA findet man ein normal ausgeprägtes Potential mit den Wellen II, III und V. Bei Zunahme der Reizintensität kommt es zwischen 5 und 8 ms nach Reizeinsatz zur Ausprägung eines neuen Peaks. Charakteristisch ist hier die steilere Wachstumsfunktion der Amplitude des Peaks in Abhängigkeit von der Reizintensität und die höhere

Nachweisschwelle gegenüber den auditiv ausgelösten Komponenten.
Obwohl die Peaks der auditiven bzw. nichtauditiven Komponenten zeitlich deutlich voneinander separiert sind, kommt es im Bereich des lokalen Minimum bei $t = 5ms$ zu Überlagerungen. Aus diesem Grund ist in diesem Fall die Bestimmung der Latenz der Wellen II, III und V nicht eingeschränkt, eine sinnvolle Bestimmung der Amplitude der Welle V ist dagegen nicht möglich.

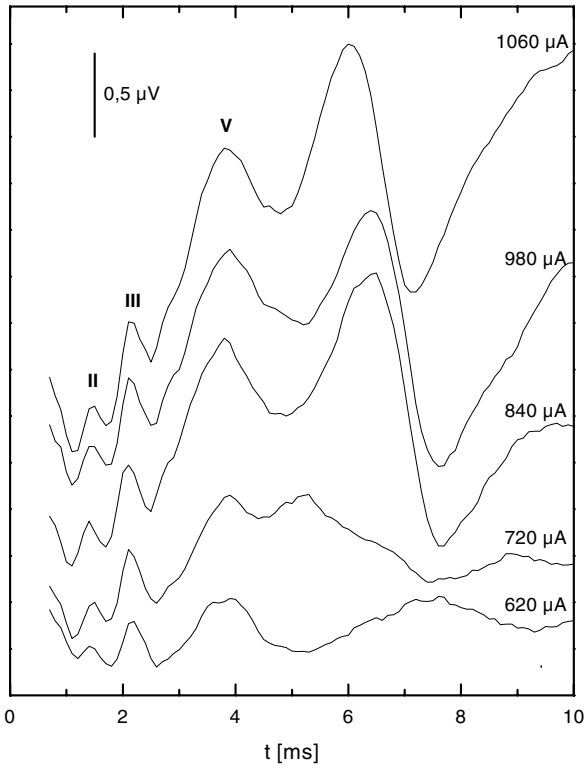


Abbildung 3.11: *Einfluß von nicht-auditiven Komponenten auf den Potentialverlauf bei Zunahme des Stimulationsstromes (Pat-ID 061, MedEl C40, El. 2, monopolar, $t_{pb} = 40$ $\mu s/Phase$)*

3.5 Refraktäreigenschaften

Zeitliche Aspekte der Stimulation des auditorischen Systems sind von Interesse beim Verständnis der Umwandlung der elektrischen Stimulation in Erregungsmuster des Hörnerven. Elektrisch stimulierte Neuronen zeigen ein Refraktärverhalten. Dies bedeutet, daß nach Auslösung eines Aktionspotentiales eine Phase reduzierter Anregbarkeit folgt (Hartmann et al., 1984). Während dieser Zeit kommt es zu einer deutlichen Anhebung des Schwellwertes für die Auslösung eines Aktionspotentiales.

Ein Paar von Stimulationspulsen mit variablem zeitlichen Abstand wird zur Anregung des auditorischen Systems eingesetzt. Die Antwort auf den zweiten Puls wird vom ersten maskiert. Neuronen werden durch den ersten Puls in einen refraktären Zustand versetzt, sodaß sie nur eingeschränkt oder gar nicht auf den zweiten Puls reagieren können. Die Refraktäreigenschaften des akustischen Systems auf elektrische Stimulation wurden einerseits auf Basis elektrophysiologischer Verfahren ermittelt, indem die Amplitude des evozierten Potentials in Abhängigkeit vom Pulsabstand ermittelt wird: mit elektrisch evozierten Summenaktionspotentialen (E-CAP - electrically evoked Compound Action Potential) (Brown et al., 1996, 1990; Gantz et al., 1994) und mit E-ABR (Abbas and Brown, 1991b; Kasper et al., 1992).
Andererseits wurden psychoakustische Untersuchungen durchgeführt (Brown et al., 1996; Favre and Pelizzone, 1993). Sie setzen psychophysische Vorwärts-Maskierungsparadigmen ein. Ein Maskierungspuls mit fester Amplitude wird von einem zweiten Puls mit gegebenen Pulsabstand begleitet. Ein 3-AFC (3 alternative forced choice paradigma) wurde eingesetzt, bei dem die Probanden aus 3 Darbietungen den Doppelpuls von den zwei Einzelpulsen identifizieren sollten. Die Amplitude des zweiten Pulses wurde dabei adaptiv verändert, um die Nachweisschwelle zu bestimmen. Alle Arbeiten zeigten ähnliche Resultate, die Refraktärzeit liegt im Bereich von $t_{Ref} \approx 1...5ms$ und weist starke interindividuelle Schwankungen auf.
In vielen gegenwärtig klinisch verwendeten CI Systemen werden die Elektroden sequentiell mit ladungsausgeglichenen biphasischen Rechteckpulsen stimuliert. Dabei kommen in den meisten Fällen hochratige Stimulationsstrategien mit Stimulationsraten größer 800 *pps* je Elektrode zum Einsatz. Dies bedeutet, daß Pulsabstände (Pause zwischen zwei Pulsen) von ca. 2 bis 200 μs realisiert werden. Beim Einsatz einer hochratigen Kodierungsstrategie ist der Pulsabstand um 1 bis 3 Größenordnungen kleiner als die Refraktärzeit.
In den genannten Arbeiten zu den Refraktäreigenschaften des Hörnerven auf elektrische Stimulation wurden Pulsabstände von $t_{PA} = 0,3...10ms$ untersucht. Der Bereich $t_{PA} < 0,3ms$ wurde bisher nur an Tieren gemessen (Stypolkowski et al., 1984). Stypolkowski und van den Honert (Stypolkowski et al., 1984) konnten für Pulsabstände $t_{PA} < 300\mu s$ einen intensitätsabhängigen Summationseffekt aufzeigen. Bei CI Trägern liegen bisher keine detaillierten Messungen zu den Refraktäreigenschaften in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom vor.
Die Untersuchung der Refraktäreigenschaften für Pulsabstände $t_{PA} < 0,3ms$ und der Einfluß der Stimulationsintensität sind Voraussetzung für die weiterführenden Experimente zur Kanaltrennung, insbesondere für die Wahl der Stimulationsparameter (Amplitude des Stimulationsstromes, Pulsabstand).
Zur Bestimmung der Refraktäreigenschaften der E-ABR wird ein von Stypolkowski (Stypolkowski et al., 1984) beschriebenes Doppelpuls-Stimulationsparadigma genutzt (Abb. 3.12). Es werden Paare von Stimulationspulsen mit gleicher Amplitude, die von einem variablen

Pulsabstand getrennt sind, an einer fixen Elektrode angeboten (Doppelpuls). Die Antworten auf diesen Doppelpuls werden mit denen auf einem Einzelpuls bei ansonsten gleicher Parameterwahl verglichen.
Der erste Puls wird als der Masker und der zweite Puls als Probe bezeichnet (Abbas and Brown, 1991b). Werden Masker- und Probe-Stimulus mit einem geringen Pulsabstand angeboten, so sind die Nervenzellen refraktär, die auf den überschwelligen Masker geantwortet haben. Sie sind nicht in der Lage, auf den Probe-Stimulus zu reagieren. Wird der Pulsabstand schrittweise vergrößert, so nimmt die Zahl der auf den Probe-Stimulus antwortenden Nervenzellen stetig zu (Brown et al., 1996).
Es wird das evozierte Potential als Antwort auf den Probe-Stimulus in Abhängigkeit vom Pulsabstand ermittelt. Die E-ABR-Kurven werden für die Einzel- bzw. Doppelpulsstimulation und für jeden Pulsabstand separat gemittelt. Bei Pulsabständen $t_{PA} < 5ms$ kommt es zu einer Überlappung der Antworten auf den Masker- bzw. Probe-Stimulus. Um die Antwort auf den Probe-Stimulus zu separieren wird von der Masker-plus-Probe Antwort die nur-Masker Antwort (Referenz) subtrahiert. Diese Antwort wird mit dem E-ABR eines konventionellen Einzelpuls-E-ABR (nur Masker) verglichen.

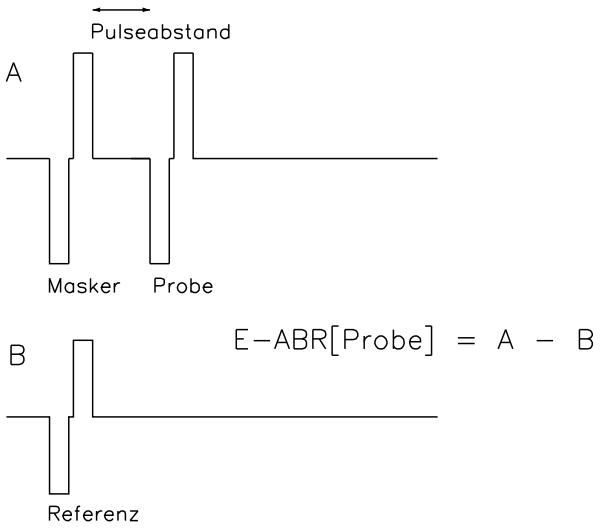


Abbildung 3.12: *Schematische Darstellung des Stimulationsparadigma zur Untersuchung der Refraktäreigenschaften der E-ABR*

Zur Quantifizierung der Refraktäreigenschaften wird die Amplitude der Welle V genutzt. Um die Messungen an verschiedenen Patienten vergleichbar zu machen, wird die Normierte Amplitude (NA) in Anlehnung an Kasper (Kasper et al., 1992) eingeführt. Dies ist der Quotient aus der Amplitude der Welle V der Antwort auf den Probe-Stimulus (Differenz-Antwort) und der

Amplitude der Welle V der Referenz Antwort:

$$NA = \frac{WV(A-B)}{WV(B)} \tag{3.1}$$

Es wurden drei Untersuchungsserien mit unterschiedlicher Probandenzahl durchgeführt.

1. Es wurde bei einem festen Wert für den Stimulationsstrom der Pulsabstand in 8 Stufen zwischen 2 und 3500 μs ($t_{PA} = 2, 100, 300, 600, 1000, 1500, 2200, 3500\mu s$) variiert. Der Stimulationsstrom wurde bei maximaler dauerhaft tolerierter Lautstärke gewählt.
2. Zur Bestimmung des Einflusses der Reizintensität wurde der Stimulationstrom für alle 8 Pulsabstände stufenweise in Richtung Wahrnehmungsschwelle verringert.
3. Die Intensitätsabhängigkeit wurde für den Pulsabstand $t_{PA} = 2\mu s$ in mehreren Stufen zwischen maximal toleriertem Stimulationsstrom und Wahrnehmungsschwelle untersucht.

3.6 Kanaltrennung

Bei einkanaligen Cochlea Implantaten werden in einem begrenzten räumlichen Bereich um die stimulierende Elektrode Nervenfasern erregt. Patienten mit einem einkanaligen Gerät sind in der Lage, die zeitliche Struktur von Sprache zu analysieren - Grundfrequenz und prosodische Informationen. Mit mehrkanaligen Geräten können dagegen verschiedene Areale der Cochlea stimuliert werden. Die elektrische Stimulation verschiedener Orte ruft akustische Empfindungen verschiedener Tonhöhen hervor. Mittels mehrkanaliger Geräte kann prinzipiell versucht werden, zeitliche und räumliche Strukturen der akustischen Stimulation in der Cochlea nachzubilden (Klinke and Hartmann, 1997).
Die elektrischen Stimulationsströme des CI breiten sich in der elektrolytischen Flüssigkeit und dem Gewebe der Cochlea aus. Sie stimulieren nicht nur Nervenfasern die sich in unmittelbarer Nähe der Elektrode befinden, sondern auch Nervenfasern in Nähe zu benachbarten Elektroden. Werden diese Elektroden gleichzeitig oder kurz nacheinander stimuliert, so kommt es zur Überlappung der elektrisch angeregten Bereiche. Es ist keine klare Abgrenzung der stimulierten neuronalen Bereiche möglich. Nach Shannon (Shannon, 1993) können zwei Arten von Wechselbeziehungen bei Stimulation unterschiedlicher Elektroden auftreten:

- Interaktion der elektrischen Felder,
- Interaktion von neuronalen Strukturen.

Der erste Fall tritt auf, wenn zwei Elektroden simultan stimuliert werden. Es kommt zur Überlappung der elektrischen Felder. In Abhängigkeit von der Phasenlage der Stimuli führt

es zur Summation bzw. Auslöschung der elektrischen Felder im volumenleitenden Gewebe der Cochlea. Die Summation oder Auslöschung kann unerwünschte Lautheitseindrücke zur Folge haben (Shannon, 1993). Die Ursache ist im steilen Anstieg der Lautheitsfunktion in Abhängigkeit vom Stimulationstrom bei elektrischer Stimulation der Cochlea zu suchen.
Um diesen Effekt zu vermeiden, werden in den meisten CI-Systemen die Elektroden nichtsimultan stimuliert. Es werden biphasische ladungsausgeglichene Rechteckpulse zeitlich aufeinanderfolgend an verschiedenen Elektroden angeboten. Diese CI-Systeme werden 'interleaved-pulsatile processor' bzw. 'continuous interleaved sampler processor' genannt (Wilson, 1993). Durch die Stimulation mit diesem Prozessordesign kann es bei räumlicher Überlappung der elektrischen Felder zweier Elektroden zur mehrfachen Anregung von Nervenfasern kommen. Bei der Stimulation räumlich separierter Elektroden stellt sich die Frage nach dem Grad der Trennung der Informationen der verschiedenen Elektroden - im weiteren als Kanaltrennung bezeichnet.
In der vorliegenden Arbeit wurde die räumliche Kanaltrennung von Nervenzellenpopulationen der Cochlea bei aufeinanderfolgender Stimulation zweier Elektroden auf der Grundlage von Messungen der elektrisch evozierten auditorischen Hirnstammpotentiale untersucht. Es wird ein modifiziertes Doppelpulsstimulationsparadigma eingesetzt, um die Kanaltrennung zu quantifizieren. Es soll der Einfluß der Reizintensität und des Stimulationsmodus auf die Kanaltrennung untersucht werden. Dabei ist die Betrachtung der Intensitätsabhängigkeit insbesondere durch die Integrationseigenschaften der E-ABR bei Doppelpulsstimulation mit minimalem zeitlichen Pulsabstand in der Nähe der Wahrnehmungsschwelle motiviert (vergl. Kap. 4.1).
Es werden elektrische Stimulationspulse mit gleichem Stimulationsstrom an zwei Elektroden nacheinander angeboten - im Weiteren als Doppelpuls (DP) bezeichnet (Abb. 3.13). Das durch diesen Stimulus ausgelöste Hirnstammpotential wird gemessen. Für weiterführende Vergleiche werden die konventionellen Einzelpuls E-ABR jeder der zwei Elektroden aufgezeichnet (1. und 2. Einzelpuls - EP). Dabei kommen die gleichen Parameter wie für den Doppelpuls zum Einsatz: Elektrode, Pulsbreite, Amplitude.
Innerhalb einer Untersuchungsreihe werden beide Pulse des Doppelpuls erst an einer apikalen Elektrode (Vergleichselektrode in Tab. 3.6) appliziert. In diesem Fall stimmt das Paradigma der Kanaltrennung mit dem im vorangehenden Kapitel eingesetzten Paradigma zur Bestimmung des Refraktärverhaltens überein - Doppelpulsstimulation an einer Elektrode und minimaler zeitlicher Abstand der elektrischen Stimulationspulse. Weiterführend wird der erste Puls stets an der Vergleichselektrode angeboten, wogegen eine schrittweise Veränderung der Stimulationselektrode für den zweiten Puls des Doppelpuls in Richtung basal erfolgt. Es kommt zu einer Vergrößerung des Elektrodenabstandes zwischen den beiden untersuchten Elektroden. Der Pulsabstand und die Reizintensität werden für alle Messungen als konstant vorgegeben.

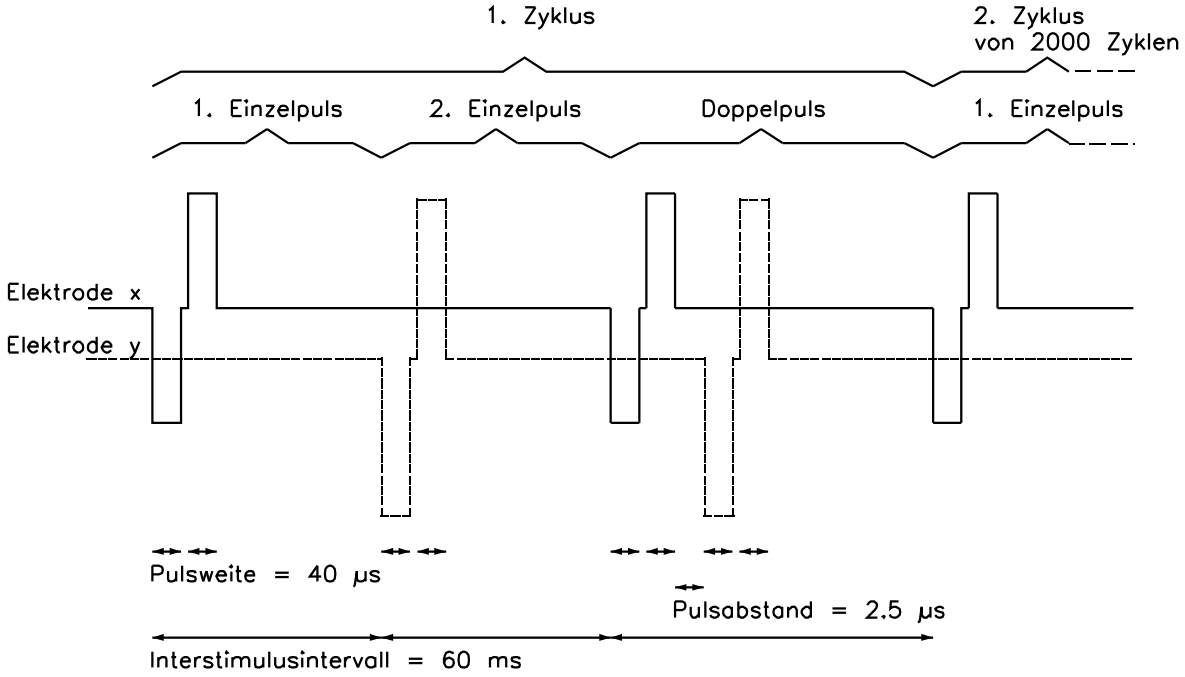


Abbildung 3.13: *Schematische Darstellung des Stimulationsparadigma zur Untersuchung der Kanaltrennung*

Um die zeitlichen Stimulationseigenschaften von hochratigen CI-Systemen einzuhalten, weisen die Stimulationspulse des Doppelpulses einen zeitlichen Abstand auf, der kleiner als die Refraktärzeit ist. Für die drei verwendeten CI-Systeme wird der jeweils kleinste technisch mögliche Pulsabstand gewählt (Tab. 3.1.1, 3.6).
Es werden drei verschiedene Untersuchungsserien durchgeführt:

1. Bei konstanter Reizintensität wird bei CI-Trägern mit einem MedEl Implantatsystem der Elektrodenabstand verändert und die Kanaltrennung gemessen.

2. Bei konstanter Reizintensität wird die Kanaltrennung für verschiedene Stimulationsmodi bestimmt. Für die MedEl-Systeme erfolgt eine monopolare Stimulation und für das Nucleus-System im Modus common ground bzw. bipolar.

3. Die Intensitätsabhängigkeit der Kanaltrennung wurde für ausgewählte Elektrodenabstände in mehreren Stufen zwischen maximal gewähltem Stimulationsstrom und Wahrnehmungsschwelle untersucht.

Es wird ein Maß zur Quantifizierung der Kanaltrennung eingeführt, das Aufschluß über den Grad der Separierung der von zwei verschiedenen Elektroden stimulierten Nervenzellenpopu-

lationen geben soll. Als Maßzahl der Kanaltrennung wird das Amplitudenverhältnis (AV) eingeführt (hier für die Amplitude der Welle V). Es ist der Quotient aus der Amplitude der Welle V der Antwort auf die Doppelpuls-Stimulation (DP) und der Summe der Amplituden der Welle V der beiden Einzelpuls-Stimulationen (EP):

$$AV(V) = \frac{DP(V)}{1.EP(V) \quad + \quad 2.EP(V)} \tag{3.2}$$

Für die räumliche Anordnung der stimulierenden elektrischen Felder können prinzipiell drei Kategorien unterschieden werden - a) vollständige, b) teilweise bzw. c) keine Überlappung der stimulierenden elektrischen Felder. Nach dieser Annahme würde das Amplitudenverhältnis im Fall a) den Wert von AV=0,5 und im Fall c) AV=1,0 annehmen. Bei teilweiser Überlappung kommt hingegen der gesamte Bereich von 0,5≤AV≤1,0 in Frage und der Wert sollte weitergehende quantitative Aussagen über den Grad der Überlappung ermöglichen.

	MedEl C40	MedEl C40+	Nucleus Mini22
Pulsbreite [μs]	40	40	100
Pulsabstand [μs]	2,5	1,7	200
Interstimulusintervall [ms]	63	63	63
Abstand zweier Elektroden [mm]	0,75	2,8	2,4
Vergleichselektrode	1 (apikal)	1 (apikal)	18 (apikal)
Stimulationsmodus	monopolar	monopolar	bipolar, common ground

Tabelle 3.4: *Stimulationsparameter für Doppelpulsparadigma*

Vor der Messung der evozierten Potentiale wurde eine Kategorial-Lautheitsskalierung in Anlehnung an das Würzburger Hörfeld vorgenommen (Kießling, 1997; Müller-Deile et al., 1994). Die Kategorial-Lautheitsskalierung ist ein Verfahren zur subjektiven Einschätzung des Lautheitseindruckes anhand von vorgegebenen Lautheitsklassen. Die Bewertung erfolgt in 7 Stufen zwischen Wahrnehmungs- und Unbehaglichkeitsschwelle (nicht gehört - sehr leise - leise - mittellaut - laut - sehr laut - zu laut). Als Stimuli kamen Pulstrains konstanter Amplitude (Parameter s. Tab. 3.6) mit einer Dauer von 700 ms und einer Pulsrate von 15pps an der Vergleichselektrode zum Einsatz. Bei Stimuli mit einer Dauer kürzer als 300 ms kommt es dagegen zur Lautheitssummation (Shannon, 1993). Nach der Ermittlung von Wahrnehmungs- und Unbehaglichkeitsschwelle wurden Stimuli verschiedener Intensität randomisiert im Bereich zwischen diesen Schwellen angeboten. Dabei wurden Veränderungen von mehr als ein Drittel des Dynamikbereiches vermieden, um die Bewertungen der Lautheit durch zu große Intensitätsschwankungen nicht zu erschweren. Die Lautheit der kategorialen Stufe 25 (mittellaut) wurde aus den Daten des intensitätsabhängigen Lautheitseindruckes geschätzt. Dieser Wert wurde für die Untersuchungsserien 1 und 2 zur Kanaltrennung als Amplitude des

Stimulationsstromes für die elektrophysiologischen Untersuchungen gewählt.
Die E-ABR Kurven wurden mit dem in diesem Kapitel beschriebenen Meßplatz und den dort aufgeführten Parametern aufgezeichnet. Die Potentialregistrierung wurde in der Form modifiziert, daß die Antworten auf die drei verschiedenen Stimuli separat gemittelt wurden. Es konnte sichergestellt werden, daß bei der Aufzeichnung der Potentiale jedes Triggerereignis von der DSP-Karte registriert wurde.
Alle Messungen wurden ohne weitere mathematische Korrekturen auf Datenträger abgespeichert und standen somit für weiterführende off-line Analysen zur Verfügung. Im Zuge der Datenauswertung wurde der Stimulusartefakt durch Korrektur mittels Exponentialfunktion unterdrückt. Die Bioaktivität wird mit einem FIR Bandpaßfilter ($f_{HP} = 100\ Hz$, $f_{TP} = 1500\ Hz$, 201 Stützstellen) nachbearbeitet.

3.7 Nervenzellenmodell zur elektrischen Stimulation der Cochlea

Der Einsatz von Mehrkanalelektrodenträgern zur elektrischen Stimulation des Hörnerven zielt auf die Ausnutzung des Tonotopieprinzipes durch Anregung von unabhängigen Populationen von überlebenden Nervenzellen in der Cochlea. Die experimentellen Befunde sollen einen Weg der Abschätzung der effektiven Kanalbreite bei pulsatiler elektrischer Stimulation aufzeigen. Parameter wie Stimulationsstrom und Elektrodenkonfiguration haben Einfluß auf den Grad der Kanaltrennung. Ein tieferes Verständnis der Kanaltrennung ist eine Grundlage der weiteren Verbesserung künftiger Generationen von CI-Systemen. Modellrechnungen sollen die experimentellen Befunde zur Kanaltrennung durch modellhafte Betrachtungen zur elektrischen Stimulation des Hörnerven untermauern.
Das vorliegende Modell besteht aus zwei Komponenten:

- ein Modell der Stromausbreitung. Es beschreibt die Potentialfelder in der Cochlea und die dadurch bedingte ortsabhängige elektrische Anregung von Nervenzellen.
- ein Nervenzellenmodell. Es dient der Berechnung des Zusammenhanges zwischen ortsabhängiger pulsatiler elektrischer Anregung der Nervenzelle und der induzierten neuronalen Aktivität. Dabei wird auf ein bekanntes Modell einer einzelnen Nervenzelle zurückgegriffen. Es wird so erweitert, daß Aussagen zur Kanaltrennung von Nervenzellenpopulationen möglich sind.

Die beiden Komponenten werden so miteinander verschaltet, daß Aussagen zu den experimentell untersuchten räumlich-zeitlichen Phänomenen der elektrisch stimulierten Cochlea möglich sind: Refraktärverhalten, Summation und Kanaltrennung. Es soll analysiert werden, inwieweit die Elektrodenträgerkonfiguration die effektive Kanalbreite beeinflussen kann. Als Randbedingung für die Betrachtungen zur Kanaltrennung werden die zeitlichen Verhältnisse von hochratiger Stimulation gewählt. Dies bedeutet, daß der Pulsabstand kleiner als die Refraktärzeit ist.

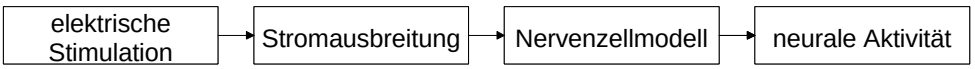


Abbildung 3.14: *Schematischer Aufbau des Cochleamodells zur elektrischen pulsatilen Stimulation*

Abb. 3.14 zeigt die Anordnung der Modellkomponenten, die von der elektrischen Stimulation bis zur neuronalen Aktivität der erregten Strukturen führt. Als Eingangsgröße dient die pulsatile Stimulation der Elektroden. Im Modell werden diese Signale in den Modellkomponenten zur Simulation der Stromausbreitung in der Cochlea und der ortsabhängigen Anregung von Nervenzellen verarbeitet. Auf der Ausgangsseite wird die neuronale Aktivität des Hörnerven nachgebildet und zur Abschätzung der Kanaltrennung genutzt.

3.7.1 Interfacemodell

Für die Modellrechnungen ist die Abschätzung des stimulierenden elektrischen Feldes notwendig. Zur Berechnung Potentialverteilung in der Scala tympani der Cochlea wird ein einfaches Modell genutzt. Die Elektroden werden als eindimensional angeordnete Punktquellen und die Perilymphe als ein unendlich ausgedehntes, isotropes und homogenes Medium angesehen. Dieses Modell gibt einen Einblick in die qualitativen Unterschiede der Feldausbreitung in den unterschiedlichen Stimulationsmodi.
Mit den Maxwellschen Gleichungen läßt sich analytisch der zeitliche und räumliche Verlauf eines elektrischen Feldes bestimmen. Bei geringen Frequenzen kann von einem quasistatischen Zustand der räumlichen Potentialverteilung ausgegangen werden (Plonsey and Barr, 1988). Nach dem Superpositionsprinzip werden die Potentialanteile verschiedener Punktquellen summiert. Man erhält eine elektrostatische Beschreibung für zeitinvariante Quellen:

$$U(x,y,z) \;=\; \sum_{n=0}^{N} \frac{\varrho\, I_n}{4\pi}\,\frac{1}{r_n} \tag{3.3}$$

wobei ϱ der spezifische elektrische Widerstand, I_n der Strom der n-ten Stromquelle und r_n der Abstand des Meßpunktes zur n-ten Stromquelle sind. Als spezifischer elektrischer Widerstand

werden $\rho = 0,6\Omega m$ für die Perilymphe der Scala tympani angesetzt (Finley et al., 1989).
Die Abstände zwischen Referenz- und Stimulationselektrode betragen in den Stimulationsmodi: monopolar - ca. 5cm, common ground - n*0,75mm ($n = 1, 2, ..., 10$) und bipolar+1 - 1,5 mm. Mittels hochauflösender Computertomographie konnte gezeigt werden, daß der Elektrodenträger des Nucleus CI22 im Normalfall ca. 1 mm Abstand von der dem Hörnerven zugewandten inneren Cochleawandung hat (Skinner et al., 1994). Es wird der Potentialverlauf in 1 mm Abstand von der Längsachse des Elektrodenträgers für die positive Phase eines Stimulationspulses berechnet und in Abb. 3.15 links dargestellt. Es treten keine Potentialwerte $U < 0V$ auf. In den Modi bipolar+1 bzw. common ground treten neben dem lokalen Maximum 1 bzw. 2 lokale Minima auf.

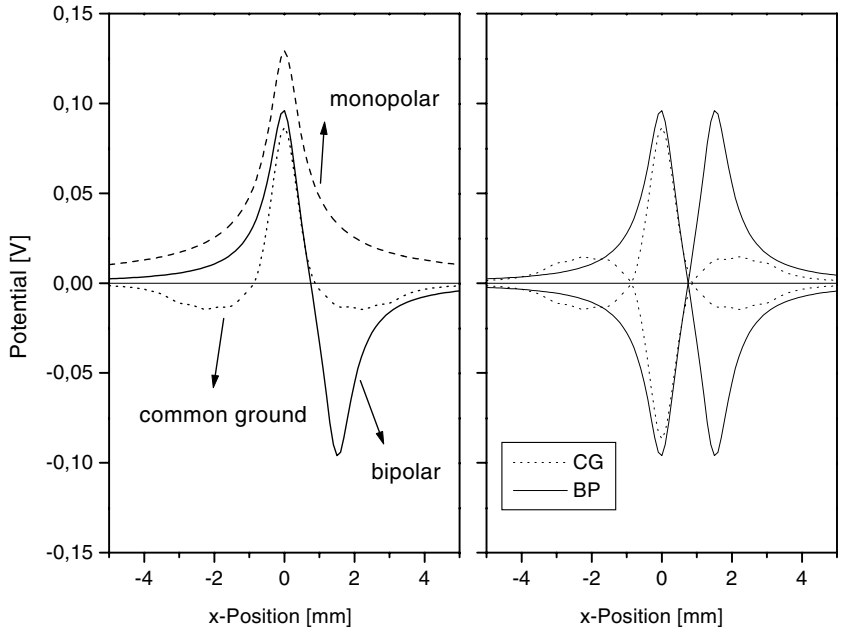


Abbildung 3.15: *Darstellung des Potentialverlaufs in den Stimulationsmodi monopolar, bipolar und common ground (parallel zum Elektrodenträger im senkrechten Abstand von 1.0 mm vom Elektrodenmittelpunkt; Stimulationsstrom $I_{Stim} = 1mA$).*
links: positive Phase des biphasischen Stimulationspulses in allen Stimulationsmodi
rechts: positive und negative Phase des biphasischen Stimulationspulses in den Modi common ground und bipolar

Durch Depolarisation der Nervenzellen kommt es zur Auslösung von Aktionspotentialen (Jayakar, 1993). Während der beiden Phasen eines Stimulationspulses werden die Bereiche von Anode und Kathode getauscht. In Abb. 3.15 rechts sind die Potentialverteilungen für beide Stimulationsphasen von bipolarer und common ground Stimulation aufgezeigt. Im Modus bipolar kommt es im Gegensatz zur common ground-Stimulation zur Ausprägung von lokalen Maxima gleicher Größe.

3.7.2 Nervenzellenmodell

Von HODGKIN und HUXLEY (Hodgkin and Huxley, 1952) wurde ein System von Differentialgleichungen zur Modellierung der Anregung und Weiterleitung von Spikes in einem Axon aufgestellt. Diese Gleichungen stellen ein vier-dimensionales dynamisches System dar. Für eine praktikable Anwendung macht sich eine Vereinfachung notwendig. Es gibt einige Arbeiten, die die Vereinfachung bei Erhaltung der grundlegenden Eigenschaften zum Ziel hatten (Fitzhugh, 1961; MacGregor and Lewis, 1976). Als eines dieser Modelle soll das von FITZHUGH (Fitzhugh, 1961) in der vorliegenden Arbeit aufgegriffen werden. Es ist ein Differentialgleichungssystem mit zwei Variablen. Dieses Modell weist eine Schwellencharakteristik auf und besitzt den Vorzug von stabilen Trajektorien. Mit Hilfe dieses Modells kann das zeitliche Antwort-Verhalten einer Nervenzelle unter dem Einfluß äußerer Anregung beschrieben werden. Aus der Literatur sind Arbeiten mit diesem Modell zur Simulation der Einzelzellanregung für den Fall kontinuierlicher sinusförmiger Stimulation bekannt (Hochmair et al., 1984; Motz and Rattay, 1986). Im weiterführenden soll in Anlehnung an die in den experimentellen Untersuchungen durchgeführte pulsatile Anregung auch nur diese hier betrachtet werden.
Die Grundlage des Nervenzellenmodells nach FITZHUGH stellt ein System von Differentialgleichungen dar:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= c(y + x - \frac{x^3}{3} + z) \\ \dot{y} &= -\frac{(x - a + by)}{c} \end{aligned} \tag{3.4}$$

wobei z die Stimulusintensität darstellt und die Konstanten a, b und c die Bedingungen erfüllen:

$$1 - \frac{2b}{3} < a < 1;\ 0 < b < 1;\ b < c^2. \tag{3.5}$$

Da dieses Modell zwei Variablen aufweist, können die Ergebnisse anschaulich in einem zweidimensionalen Phasenraum dargestellt werden. Das Verhalten dieses Modells und seine Korrespondenz zu bekannten physiologischen Zuständen wird durch die Abb. 3.16 illustriert. Es zeigt eine Phasenraumdarstellung für das Gleichungssystem 3.4. Die Zeit läuft hier entlang der Trajektorien in Pfeilrichtung. In dieser Darstellung sind nur einige ausgewählte Kurven aufgeführt. Die gestrichelten Linien werden für $\dot{x} = 0$ und $\dot{y} = 0$ erhalten. Für diese Bedingungen wird Gl. 3.4 zu:

$$\begin{aligned} y &= -x + \frac{x^3}{3} - z \\ y &= \frac{a - x}{b} \end{aligned} \tag{3.6}$$

Es wird durch dieses Gleichungssystem 3.4 das Refraktärverhalten in der absoluten und relativen Refraktärphase, sowie der Zustand der Ruhe bei Fehlen äußerer Anregung ($z = 0$) simuliert. Der Schnittpunkt der beiden Kurven stellt den Ruhepunkt (resting point; siehe Abb. 3.16) dar, der Punkt den das System ohne äußere Anregung anstrebt. Dafür muß jedoch Gl. 3.5 erfüllt sein, da es ansonsten zu mehreren Schnittpunkten der beiden Kurven kommt, und das System sich nicht stabil verhalten würde.

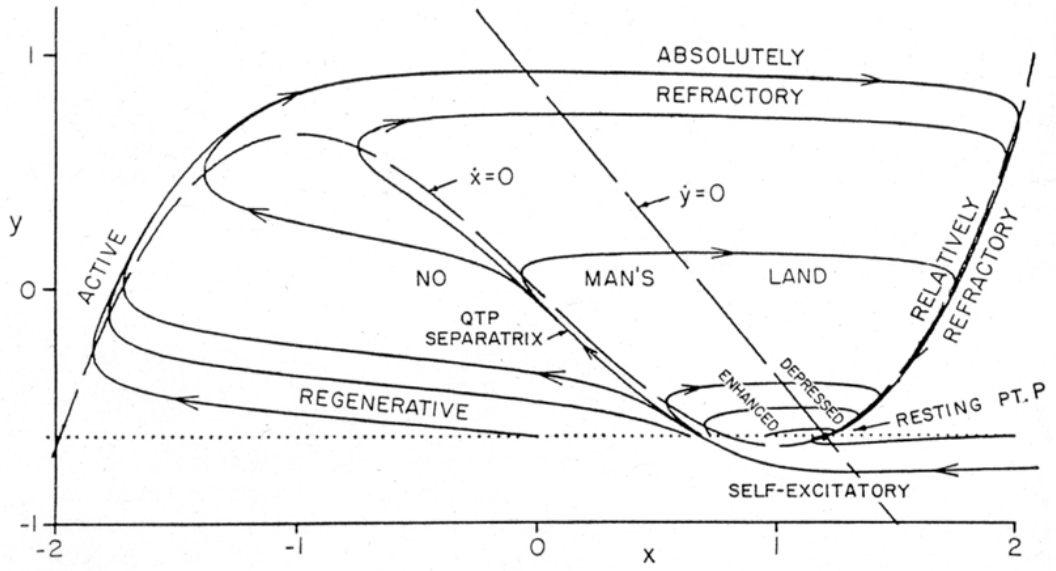


Abbildung 3.16: *Phasendiagramm und Zuordnung verschiedener physiologische Zustände zu Ergebnissen des Fitzhugh Modells (a=0,8; b=0,95; c=3,0) (Fitzhugh, 1961)*

Der Ruhepunkt konnte für die hier verwendeten Werte der Konstanten a, b und c einfach gefunden werden. Dabei werden ähnliche Parameter wie bei FITZHUGH (Abb. 3.16) benutzt. In Abb. 3.17 sind die Trajektorien für Startwerte von X=-4;...;4 und Y=0,65 zu sehen, wobei die Anregungsfunktion z=0 gesetzt wird. Alle Trajektorien streben dem gleichen Punkt zu, dem Ruhepunkt. Ohne äußere Anregung wird dieser Punkt des Phasenraumes nicht wieder verlassen. Zur Veranschaulichung von physiologischen Zuständen wird X im weiteren als Membranpotential angesehen. Die Darstellung von X in Abhängigkeit von t veranschaulicht die Generierung von Spikes in diesem Modell (vergl. Kap. 4.3)

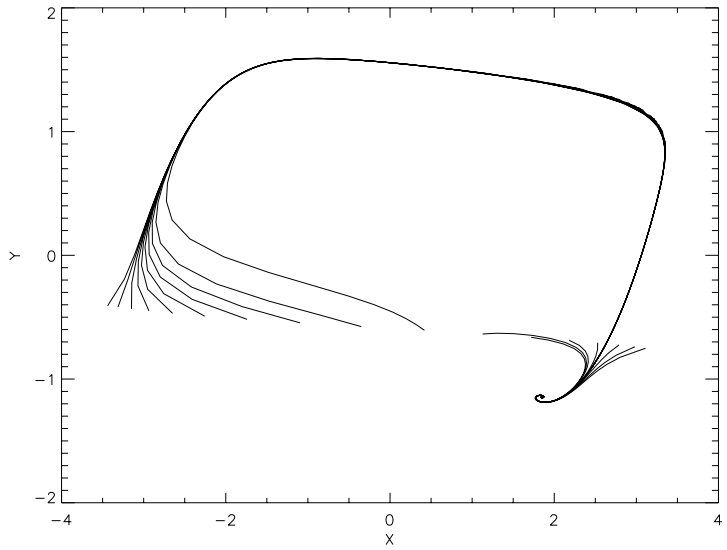


Abbildung 3.17: *Phasendiagramm des Fitzhugh Modells. Es sind die Trajektorien für verschiedene Startbedingungen dargestellt (a=0,7; b=0,9; c=3,0; z=0).*

Das Nervenzellenmodell soll genutzt werden, um darauf aufbauend ein räumliches Modell zu konstruieren (Abb. 3.18). Die Cochlea wird vereinfachend als eine linear ausgedehnte Aufreihung von Nervenzellen angesehen. Im vorliegenden Fall werden in $1mm$ senkrechtem Abstand von der Längsachse des Elektrodenträgers parallel zur x-Achse in äquidistantem Abstand Nervenzellen angeordnet. Der Abstand der Nervenzellen beträgt dabei $NZ_{Abst} = 0,1mm$. Die Elektroden weisen wie beim Elektrodenträger des CI-Systems Nucleus CI22M einen Abstand von $x_{ElAbst} = 0,75mm$ auf. Der Nullpunkt der eindimensionalen räumlichen Ausdehnung x des Elektrodenträgers wird an einer Elektrode bei $x_{Pos} = 0$ im Koordinatenursprung plaziert. Dies ist der Ort der ersten stimulierten Elektrode bei der Berechnung der Kanaltrennung, die zweite angeregte Elektrode wird auf der x-Achse relativ zu dieser Position in positive Richtung verändert. Das Membranrauschen ist für jede Nervenzelle und jeden Zeitpunkt verschieden.

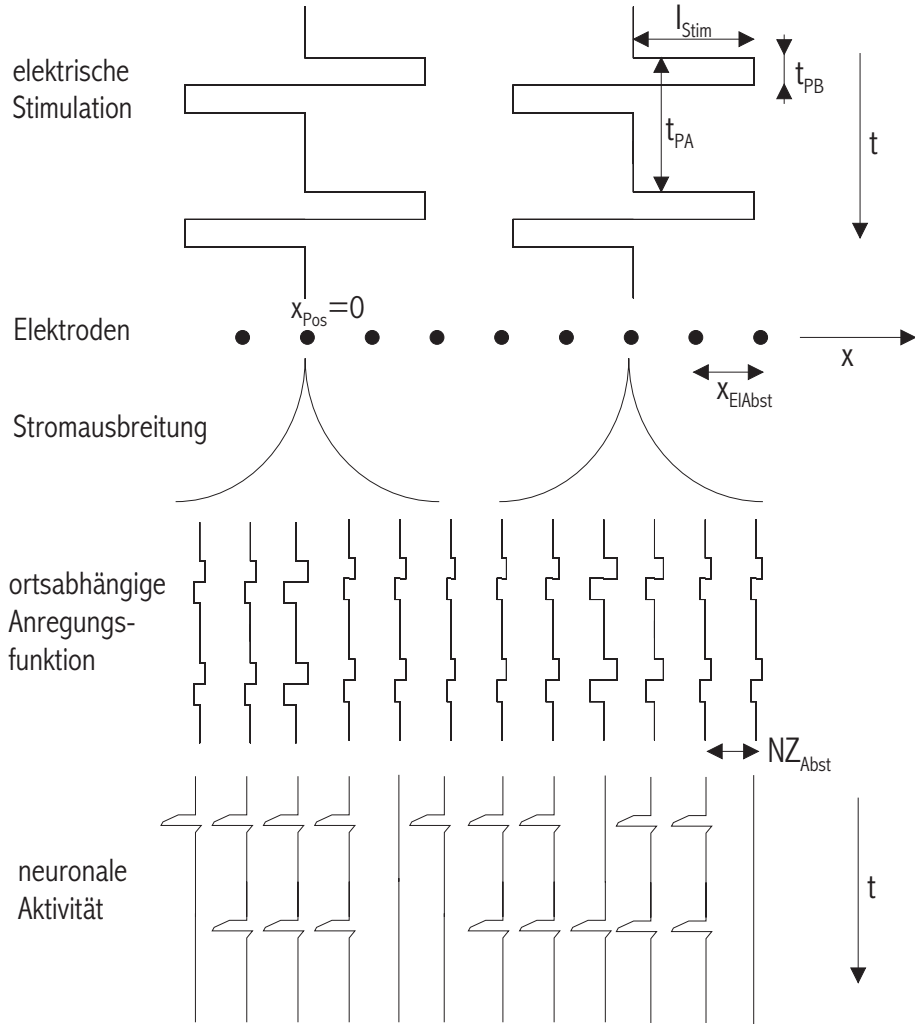


Abbildung 3.18: *Aufbau des räumlichen Nervenzellmodells*
x_{Pos} - Position der Elektrode; x_{ElAbst} - Abstand der Elektroden; NZ_{Abst} - Abstand der Nervenzellen; I_{Stim} - Stimulationsstrom; t_{PB} - Pulsbreite; t_{PA} - Pulsabstand

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Refraktäreigenschaften

4.1.1 Refraktäreigenschaften bei überschwelliger Stimulation

Messungen der E-ABR nach dem vorgegebenen Doppelpulsparadigma (vergl. Abb. 3.12) zur Messung der Refraktäreigenschaften lieferten bei allen Pulsabständen reproduzierbare Ergebnisse. Die Überlagerung der Antworten auf den Masker und Probe-Stimulus bei einem Abstand von $t_{PA} = 1,5ms$ ist in Abb. 4.1 am Beispiele der DP Kurve zu sehen.

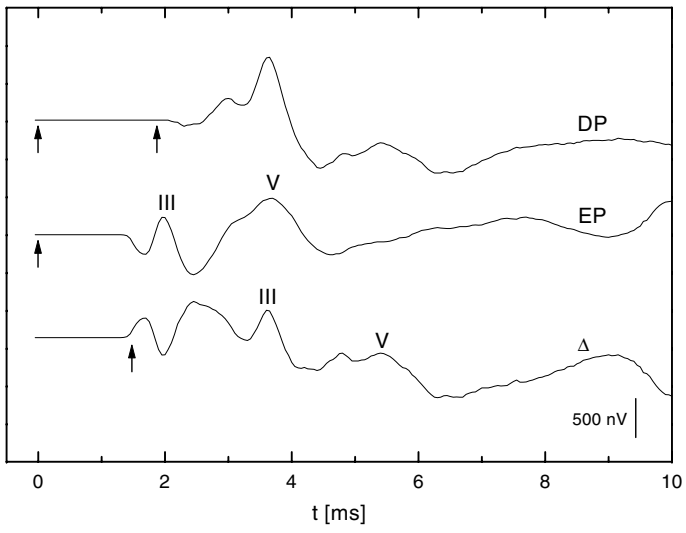


Abbildung 4.1: *Messung der Refraktäreigenschaften bei einem Pulsabstand von $t_{PA} = 1,5ms$ (Pat-ID 076, MedEl C40, Elektrode 2, $t_{Pb} = 40\mu s/Phase$, $I_{Stim} = 840\mu A$), DP - Doppelpulsstimulation; EP - Einzelpulsstimulation; Δ - Differenzkurve von DP und EP*

Die Pfeile in Abb. 4.1 kennzeichnen die Zeitpunkte des Beginnes eines biphasischen Stimulationspulses. Die Antwort auf den Probe-Stimulus wird durch Differenzbildung von DP und EP Messung erhalten. Diese Differenzkurve stellt die Antwort auf den zweiten Stimulationspuls dar. Aus diesem Grunde sind bei dieser Kurve die Wellen III und V um $1,5ms$ gegenüber dem Zeitnullpunkt des Diagrammes verschoben. Die Welle V zeigt hier eine um 20 % geringere Amplitude und eine Latenzverlängerung um $100\mu s$ im Vergleich zur EP-Messung.

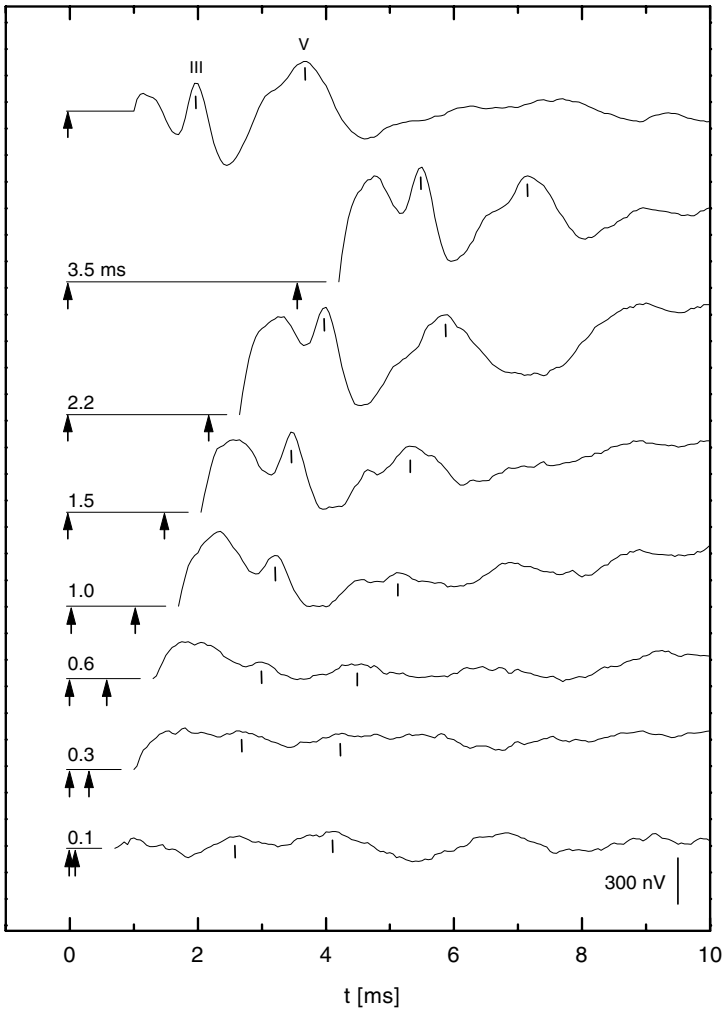


Abbildung 4.2: *Refraktäreigenschaften der E-ABR (Pat-ID 059, MedEl C40, Elektrode 2, t_{Pb}= 40 $\mu s/Phase$, I_{Stim} = 840μA). Die oberste Kurve ist die EP-Kurve; alle weiteren Kurven sind Differenzkurven (vergl. Abb. 4.1).*

In Abb. 4.2 ist eine Meßserie von E-ABR-Kurven zur Veranschaulichung des Einflusses des Pulsabstandes auf das durch den Probe-Stimulus hervorgerufene Potential dargestellt. Die oberste Kurve ist die Antwort auf den Referenz-Stimulus. Die nachfolgenden Kurven zeigen

Differenzkurven (vgl. Abb. 4.1) als Antwort auf den Probe-Stimulus bei Pulsabständen von $t_{PA} = 0,1;...;3,5ms$. Die Pfeile zum Zeitpunkt $t = 0$ symbolisieren den Beginn des Masker-Stimulus und der zweite Pfeil den Probe-Stimulus. Der Stimulusartefakt wurde bei allen Messungen ausgeblendet, um die Darstellung übersichtlicher zu gestalten.
Bei einem Pulsabstand von 3,5 ms war der Einfluß des Masker auf den Probe zu vernachlässigen. Das Verhältnis der Amplituden der Welle V von EP-Stimulation und Differenzkurve weisen annähernd gleiche Amplituden auf. Bei geringeren Pulsabständen nimmt die Amplitude der Welle V auf den Masker-Stimulus deutlich ab, wohingegen die Latenz zunimmt. Die Normierte Amplitude sinkt bei einem Pulsabstand von 1,5 ms auf $NA = 0,5$ ab, wobei eine Latenzverlängerung der Welle V von 200 μs zu beobachten ist. Bei Pulsabständen von 300 und 600 μs tendiert die Antwort auf den Probe-Stimulus gegen die Nachweisgrenze bei einer Latenzverlängerung von bis zu 400 μs für die Welle V. Bei einem minimalen Pulsabstand von 100 μs nimmt die Amplitude der Welle V wieder zu.
In Abb. 4.3 sind die Normierten Amplituden nach Gl. 3.1 für vier CI-Träger in Abhängigkeit vom Pulsabstand dargestellt. Die Merkmale der Refraktäreigenschaften des Hörnerven auf elektrische Stimulation sind in dieser Darstellung gut zu erkennen. In einem Zeitbereich von t_{PA} =0,3...3,5 ms kommt es zu einer monotonen Zunahme der Normierten Amplitude. Der Zeitpunkt, für den $NA = 1$ erreicht wird, wird in den vorliegenden Messungen bei zwei Patienten innerhalb des gemessenen Pulsabstandes von $t_{PA} = 3,5ms$ erreicht.

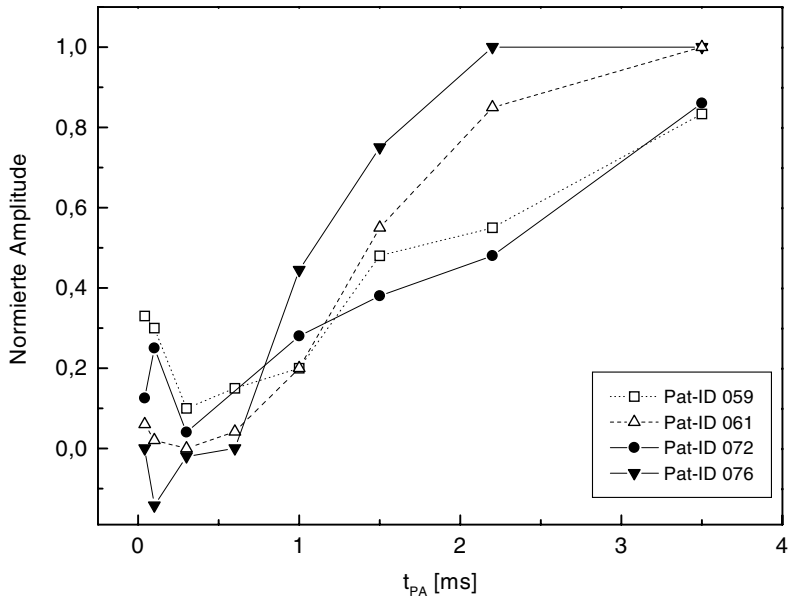


Abbildung 4.3: *Normierte Amplitude der E-ABR von 4 Patienten (Pat-ID 059, 061, 072 und 076, MedEl C40+, Elektrode 2, t_{Pb}= 40 μs/Phase) als Funktion des Pulsabstandes.*

4.1.2 Abhängigkeit der Refraktäreigenschaften von der Stimulationsintensität

Bei zwei CI-Trägern (Pat-ID 059 und 061) wurden die Refraktäreigenschaften in Abhängigkeit von der Stimulationsintensität gemessen. In Abb. 4.4 ist das Ergebnis für einen CI-Träger exemplarisch dargestellt. Der Proband hatte an der untersuchten Elektrode eine subjektive Wahrnehmungsschwelle von $I_{THL} = 250\mu A$.

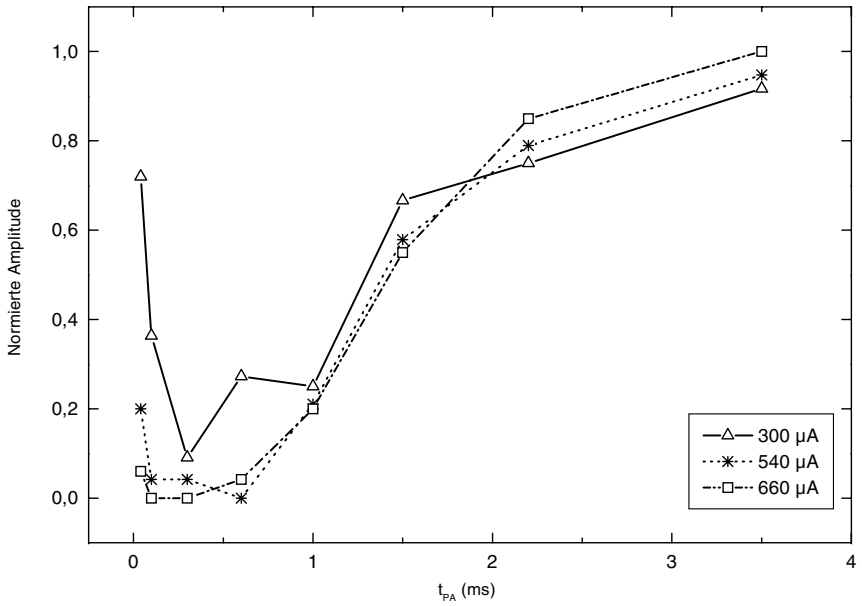


Abbildung 4.4: *Intensitätsabhängigkeit der Refraktäreigenschaften*
Normierte Amplitude der E-ABR bei Variation des Stimulationsstromes (Pat-ID 061, MedEl C40, Elektrode 2, t_{Pb}= 40 $\mu s/Phase$) als Funktion des Pulsabstandes; subjektive Wahrnehmungsschwelle I_{THL} = 250 μA.

Es kann für alle Stimulationsintensitäten ein qualitativ vergleichbares Refraktärverhalten wie in Abb. 4.3 festgestellt werden. Die Normierte Amplitude wird für die Welle V (Gl. 3.1) für jeden Pulsabstand separat ermittelt. Bei Pulsabständen $t_{PA} < 1ms$ tendiert die Normierte Amplitude gegen Null und bei weiterer Vergrößerung des Pulsabstandes tritt eine monotone Zunahme der NA auf. Bei Verringerung des Stimulationsstromes von $I_{Stim} = 660\mu A$ auf 540 und $300\mu A$ erreicht die Antwort auf den Masker-Stimulus bei einem Pulsabstand von t_{PA} =3,5ms nicht das Niveau des Referenzstimulus. Dies bedeutet, daß sich die Refraktärzeit bei Abnahme des Stimulationsstromes verlängert.
Desweiteren sind die Ergebnisse bei minimalem Pulsabstand ($t_{PA} = 2\ \mu s$) hervorzuheben. Bei diesem Pulsabstand bilden sich nicht zwei separate oder ein mehrgipfliges evoziertes Potential heraus. Wir erhalten eine E-ABR Kurve, die in Hinsicht der Potentialkonfiguration und der

Latenzen der einzelnen Wellen einer auf den Referenz-Stimulus gemessenen E-ABR Kurve vergleichbar ist; lediglich die Amplitude zeigt Veränderungen. Es kommt bei Stimulationsströmen nahe der Wahrnehmungsschwelle zu einer Zunahme der Amplitude der Welle V und somit zu einer Erhöhung der Normierten Amplitude (siehe Abb. 4.4 und 4.6). Der Zeitbereich, indem es zu einer Vergrößerung der Amplitude der Welle V auf Doppelpuls- im Gegensatz zur Einzelpulsstimulation kommt, kann als Integrationsbereich angesehen werden. Es kann aus den Abbildungen 4.4 und 4.3 ein Integrationsfenster von ca. 300 μs ermittelt werden. Diese Zunahme der Normierten Amplitude bei Abnahme der Stimulationsintensität wird ebenfalls bei der Messung mit dem CI-Träger Pat-ID 059 beobachtet.

4.1.3 Einfluß der Stimulationsintensität bei minimalem Pulsabstand

Das Phänomen der Intensitätsabhängigkeit der Doppelpulsstimulation bei minimalem Pulsabstand wurde in einer Untersuchungsreihe mit eingeschränkter Parameterzahl genauer beleuchtet. Es wurde an 5 CI-Trägern die Messung der Refraktäreigenschaften ausschnittweise nur bei minimalen Pulsabstand von $t_{PA} = 1,7\mu s$ (MedEl C40+) bzw. $t_{PA} = 2,5\mu s$ (MedEl C40) gemessen.

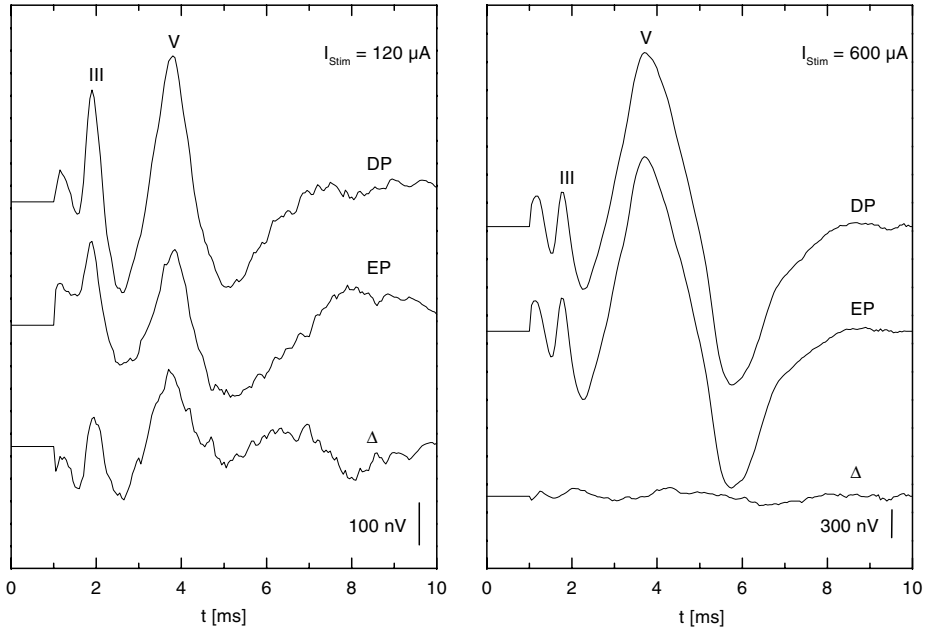


Abbildung 4.5: *Intensitätsabhängigkeit der Doppelpulsstimulation bei minimalem zeitlichen Abstand von $t_{PA} = 1,7\mu s$; Messung eines CI Träger: Pat-ID 067, MedEl C40+, Elektrode 2, t_{Pb}= 40 $\mu s/Phase$, Wahrnehmungsschwelle I_{THL} = 120 μA, Unbehaglichkeitsschwelle I_{MCL} = 980 μA.*

Abb. 4.5 zeigt eine typische Messung. Bei weit überschwelliger Stimulation ist kein Unterschied zwischen Einzel- und Doppelpulsstimulation zu erkennen. Werden E-ABR in Schwellennähe gemessen, so löst die Doppelpulsstimulation eine wesentlich größere Amplitude der Welle V aus (bis Faktor 1,8). In Abb. 4.6 ist die Normierte Amplitude für alle Probanden in Abhängigkeit vom Stimulationstrom aufgetragen. Um die Ergebnisse zwischen verschiedenen Individuen mit unterschiedlicher Wahrnehmungsschwelle vergleichbar zu machen, wurde der Stimulationsstrom in Bezug zur subjektiven Wahrnehmungssschwelle normiert ($I_n = I_{Stim} - I_{THL}$).

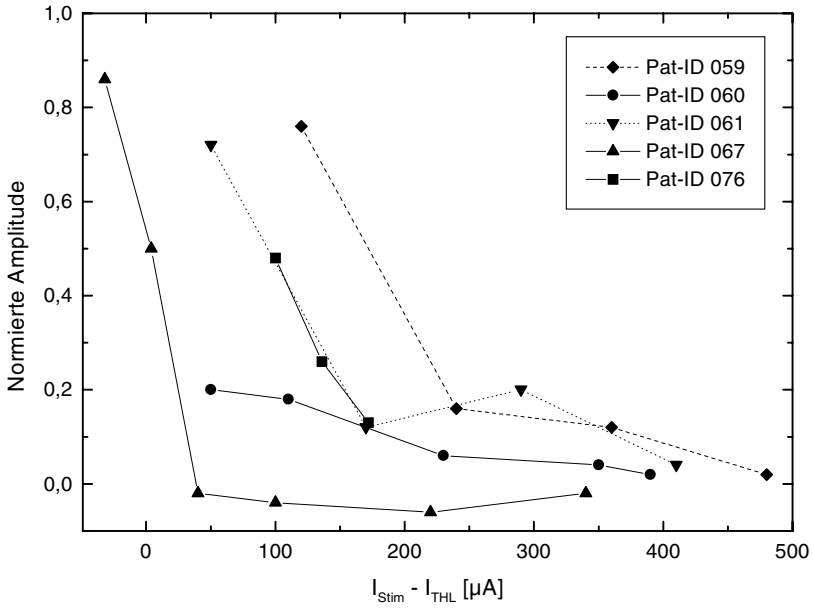


Abbildung 4.6: *Normierte Amplitude der Welle V der E-ABR bei Variation des Stimulationsstromes (Pat-ID 059, 060, 061, 067 und 076, MedEl C40/C40+, Elektrode 2, t_{Pb}= 40 $\mu s/Phase$) bei konstantem Pulsabstandes von 2 μs in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom (Reizintensität über der individuellen subjektiven Wahrnehmungsschwelle).*

Bei weit überschwelliger Reizdarbietung wurden vergleichbare Ergebnisse zu den Daten in Abb. 4.3 erhalten. Bei maximal tolerierter Reizintensität zeigte die NA bei allen Messungen Werte von NA=0...0,12. Eine Abnahme des Stimulationsstromes führte in den ersten Schritten zu keiner signifikanten Zunahme der NA. In der Nähe der Wahrnehmungsschwelle kam es bei allen Probanden zu einer deutlichen Zunahme der Normierten Amplitude, die bei drei Probanden bis zu einer Erhöhung der Amplitude der Welle der Doppelpulsstimulation um ca. 80 % führt. Der Bereich in dem es zu einer Zunahme der Normierten Amplitude kommt, kann als ein Summationsbereich betrachtet werden. Er weißt eine individuell unterschiedliche Breite auf. Der Summationsbereich beträgt bei den an der Messung teilgenommen CI-Trägern: Pat-ID 059 - 240 μA, 067 - 40 μA, 076 - 170 μA, 060 - ¡40 μA und 061 - 170μA über der Wahrnehmungs-

schwelle.

Es wurden die Messungen aus Abb. 4.6 verglichen, bei denen der Einzel- bzw. Doppelpuls gleiche Ladung aufwies. Dieser Vergleich war nur bei den CI-Trägern mit der Pat-ID 060, 061 und 067 möglich. Bei den anderen CI-Trägern kam es innerhalb des untersuchten Bereiches nicht zu einer Ladungsverdopplung. Bei allen Untersuchungen ist die Amplitude der Welle V der Einzelpulsstimulation größer als die der Doppelpulsstimulation. Bei dem CI-Träger mit der Pat-ID 067 konnte dieser Vergleich bei verschiedenen Reizintensitäten durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in Tab. 4.1.3 dargestellt. Bei geringen Reizintensitäten generiert die Doppelpulsstimulation eine geringere Amplitude der Welle V als die Doppelpulsstimulation. Die hat seine Ursache in der Lautheitsperzeption bei Ladungsverdopplung, die ebenfalls nicht zu einer Schwellenabsenkung um den Faktor 2 führt (Shannon, 1993).

Q (nC)	Amplitude V(DP) $[mV]$	Amplitude V(EP) $[mV]$	EP/DP
17,3	0,24	1,15	4,79
23,0	1,1	1,4	1,27
28,8	1,2	1,4	1,17
38,4	1,5	1,7	1,13

Tabelle 4.1: *Vergleich der Welle V von Einzel- und Doppelpulsstimulation bei Anregung mit gleicher Ladung (EP-Einzelpuls, DP-Doppelpuls); Pat-ID 067, MedEl C40+, Elektrode 2,* t_{Pb}*= 40* $\mu s/Phase$

4.2 Kanaltrennung

4.2.1 Einfluß des Elektrodenabstandes auf die Kanaltrennung

Die Messung der Kanaltrennung wird anhand eines typischen Datensatzes in Abb. 4.7 veranschaulicht. In diesem Beispiel wird die Kanaltrennung von zwei räumlich getrennten Elektroden untersucht. Die Elektrode 1 ist die apikale Elektrode, Elektrode 5 hat einen Abstand von $9,6mm$ in basale Richtung. Die beiden oberen Kurven stellen die gemessenen Einzelpuls-E-ABR an den Elektroden 1 und 5 dar. Sie sind in ihrer Konfiguration den im Kap. 3 gemessenen E-ABR vergleichbar; die Wellen II, III und V sind ausgeprägt und nicht vom Stimulationsartefakt gestört. Es können Latenz und Amplitude aller Wellen vermessen werden. Die mit DP gekennzeichnete Kurve ist die Antwort des Hirnstammes auf die sequentielle Stimulation von Elektrode 1 und 5 nach dem Stimulationsparadigma in Abb. 3.13. Zum Einen sind die Amplituden der Wellen der DP-Kurve deutlich größer als die der EP-Stimulationen;

zum Anderen erreichen die Amplituden der Wellen der DP-Stimulation nicht die arithmetische Summe der beiden EP-Kurven (3. Kurven in Abb. 4.7). Dies verdeutlicht die arithmetische Differenzkurve der errechneten Summe der EP-Kurven und der gemessenen DP-Kurve. Um die Vergleiche zwischen den Kurven über den Rahmen dieser Kurvenvergleiche hinaus zu quantifizieren, wird das Amplitudenverhältnis nach Gl. 3.2 bestimmt. Man erhält $AV = 0.77$.

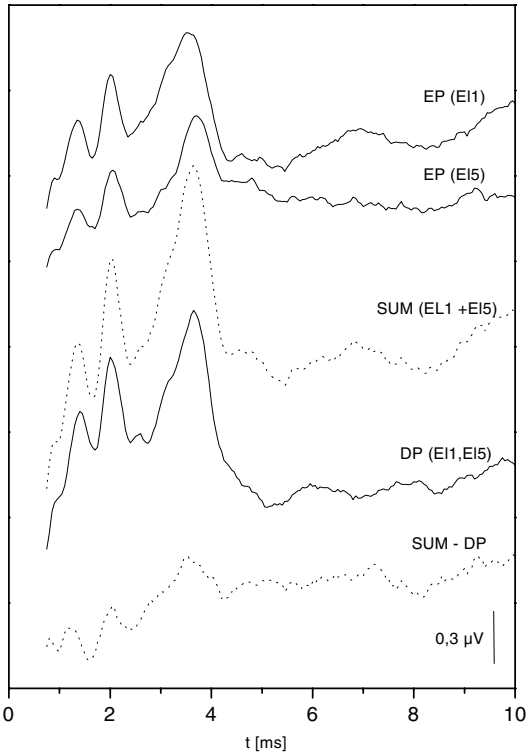


Abbildung 4.7: *E-ABR Messung nach Doppelpulsparadigma bei einem Elektrodenabstand von 9.6 mm (Pat-ID 060, MedEl C40+, Elektrode 1 und 5, $t_{pb} = 40\mu s/Phase$, $I_{Stim} = 600\mu A$); durchgezogene/gepunktete Linie - gemessene/berechnete Kurve*

Eine Meßreihe bei verschiedenen Elektrodenabständen zur Bestimmung der Kanaltrennung ist in Abb. 4.8 zu sehen. Im Teilbild A erfolgte die Doppelpulsstimulation nacheinander an der gleichen Elektrode ($x_{EA} = 0mm$) mit einem weit überschwelligen Stimulationsstrom. Das Ergebnis der Kanaltrennung deckt sich bei Elektrodenabstand $x_{EA} = 0$ mit den Resultaten der Messungen der Refraktäreigenschaften bei minimalen Pulsabständen: die DP-Stimulation ruft bei weit überschwelliger Stimulation keine größere Amplitude als die EP-Stimulation hervor. In den Teilbildern 4.8 B und C sind Messungen bei einer schrittweisen Vergrößerung des Abstandes zwischen den stimulierten Elektroden des Doppelpulses dargestellt. Die Amplitude der E-ABR der DP-Stimulation nimmt im Vergleich zu den beiden EP-Kurven mit wachsendem räumlichen Abstand zu. Die Amplitude der Wellen II, III und V sind für jede Messung klar zu erkennen und können vermessen werden. Die Latenz der Welle V des 1. Einzel- bzw. des

Doppelpulses bleibt mit $t_{WV}(El1) = 3,55ms$ während der gesamten Meßreihe reproduzierbar. Dagegen kommt es bei Verschiebung der Stimulationselektrode des 2. Einzelpulses in basale Richtung (von Elektrode 1 zu 3 bzw. 5) zu Latenzverlängerungen: $t_{WV}(El3) = 3,6ms$ und $t_{WV}(El5) = 3,7ms$. Es kann für alle Wellen das AV ermittelt werden.

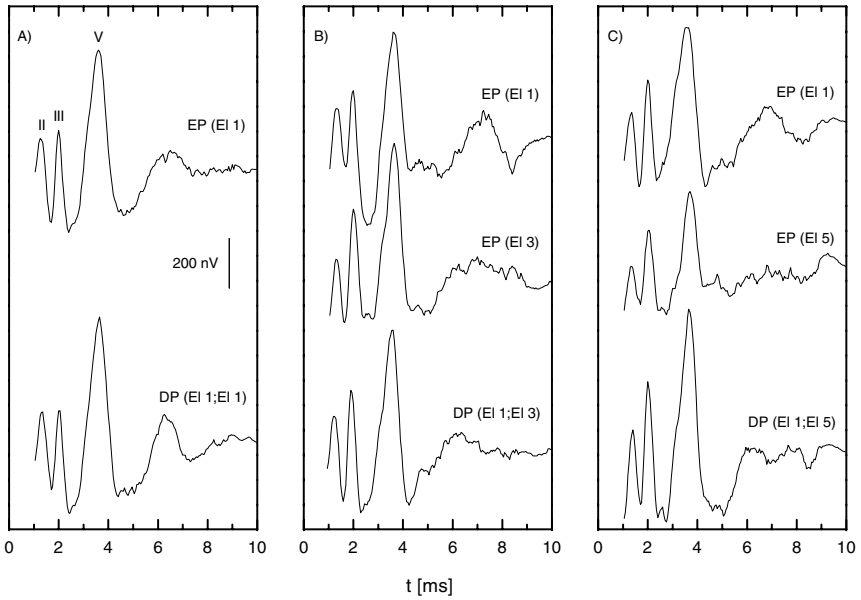


Abbildung 4.8: *Messung von E-ABR nach Doppelpulsparadigma bei Elektrodenabständen von x_{EA} = 0 / 4,8 / 9,6 mm (Pat-ID 060, MedEl C40+, monopolar, t_{pb}= 40 $\mu s/Phase$, $I_{Stim} = 600\mu A$)*

	Abb. 4.8 a)		Abb. 4.8 b)		Abb. 4.8 c)	
1. EP [El.]	1	1	1	1	1	1
2. EP [El.]	1	2	3	4	5	6
x_{EA} [mm]	0	2,4	4,8	7,2	9,6	12
AV (II)	0,50	0.50	0.70	0,60	0,68	0,84
AV (III)	0.45	0.57	0.51	0.55	0,74	0,86
AV (V)	0.53	0.52	0.58	0.59	0,77	0,73

Tabelle 4.2: *Amplitudenverhältnis für die Wellen II, III und V der Messung in Abb. 4.8 (1. und 2. EP - Nummer der Elektrode; x_{EA} - Elektrodenabstand; AV(II), AV(III) bzw. AV(V)- Amplitudenverhältnis der Welle II, III bzw. V)*

In Tab. 4.2.1 sind für die in Abb. 4.8 dargestellte Meßreihe alle AV für die Wellen II, III und V aufgeführt. Der Anstieg des AV in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand ist für Welle V monoton, wogegen für Welle III und II stärkere Schwankungen auftreten. Im Weiteren wird die Welle V für die Auswertung des AV herangezogen. Einerseits ist Welle II nicht bei allen

Patienten klar nachweisbar. Andererseits ist in Abb. 3.8 und 4.8 zu erkennen, daß die Amplitude der Welle V deutlich größer ist als die der Welle II und III - bei konstanter Reststörung für alle Wellen des Potentials. Daraus ergibt sich der kleinste Fehler für die Amplitude der Welle V im Gegensatz zu den Wellen II und III.

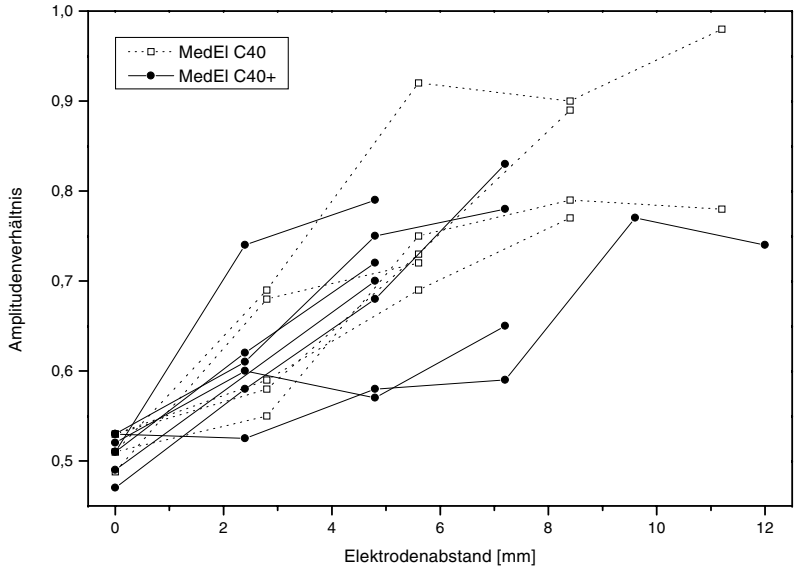


Abbildung 4.9: *AV der Welle V bei verschiedenen Elektrodenabständen im Stimulationsmodus monopolar (Pat-ID 041, 042, 050, 059, 061, 072, 076, 078, 079, 081 und 084, MedEl C40 bzw. C40+, t_{pb}= 40 $\mu s/Phase$)*

In Abb. 4.9 sind die AV als Funktion des Elektrodenabstandes aller untersuchten CI-Träger mit dem MedEl System dargestellt. Bis zu einem Elektrodenabstand von $x_{EA} = 4, ..., 8mm$ zeigen alle Kurven in Abb. 4.9 einen monotonen Anstieg. Bei größeren Elektrodenabständen spiegeln sich zwei unterschiedliche Trends in den Daten wieder. Bei 50% der CI-Träger wird ein Maximalwert erreicht, der in einer Plateauphase endet. Bei den anderen steigt die Kurve monoton an und erreicht kein Maximum, oder die Meßreihe wurde vor Erreichen eines Plateau abgebrochen. An drei Patienten wurde die Kanaltrennung bis zu Elektrodenabständen von 11 mm untersucht. In diesen Fällen wuchs das AV nach Erreichen der Plateauphase bei weiterer Vergrößerung des Elektrodenabstandes nicht weiter an. Es bildet sich ab einem Elektrodenabstand von ca. 6 bis 10 mm ein Plateau des AV heraus.

4.2.2 Kanaltrennung in unterschiedlichen Stimulationsmodi

Mehrkanalige Cochlea Implantate haben die Aufgabe den Hörnerven an verschiedenen Positionen zu aktivieren. Wie im vorigen Abschnitt gezeigt wurde, kommt es zu einer weitreichenden

Stromausbreitung in der Perilymphe, sodaß nicht nur neuronale Strukturen in unmittelbarer Nähe der stimulierenden Elektrode angeregt werden. Im weiteren soll die Beeinflussung der Stromausbreitung und die Auswirkung auf die Kanaltrennung anhand der Konfiguration des applizierten elektrischen Stromes in der Cochlea untersucht werden. Die Verteilung des elektrischen Stromes kann durch den Stimulationsmodus beeinflußt werden. Die Stimulationsmodi common ground, mono-, bi- und tripolar wurden in Kap. 3 vorgestellt.

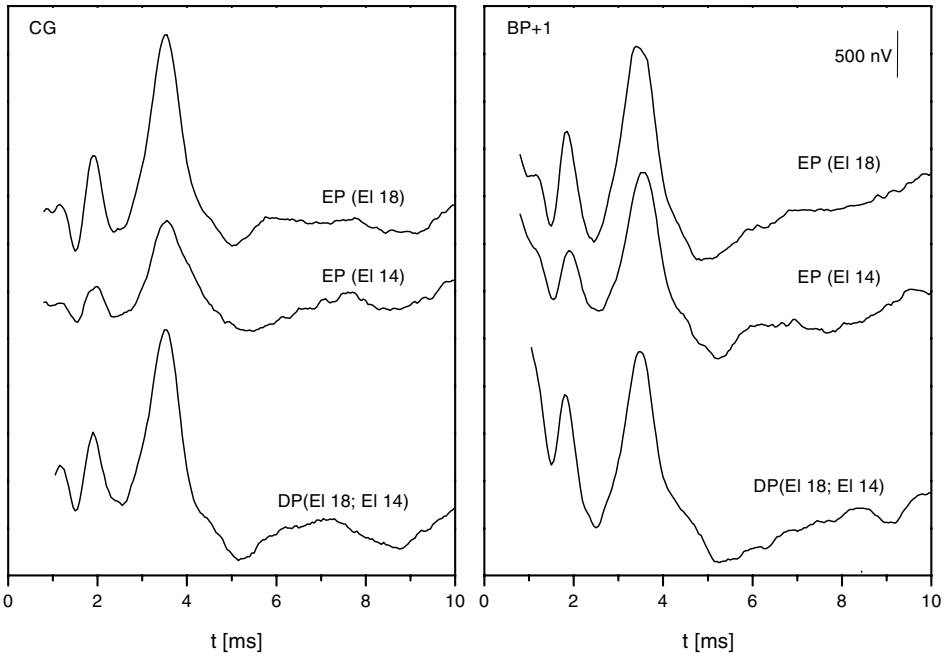


Abbildung 4.10: *Messung von E-ABR in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus nach Doppelpulsparadigma bei einem Elektrodenabstand von $x_{EA} = 3$ mm (Pat-ID 045, Nucleus Mini22, t_{pb}= 100 $\mu s/Phase$, $I_{Stim}(commonground) = 1500\mu A$, $I_{Stim}(bipolar + 1) = 1400\mu A$)*

Von den untersuchten CI-Systemen arbeitet das Implantat Nucleus CI22 wahlweise im Modus common ground und bipolar+x, wogegen die Implantate MedEl C40/C40+ den Modus monopolar nutzen. bipolar+n steht für die Stimulation an der Elektrode x mit der Referenz an der Elektrode x+n+1 in apikaler Richtung (mit $n \epsilon G$ und $n \leq 22 - x - 1$).
Abb. 4.10 zeigt die Messung eines CI-Trägers mit einem Implantat Nucleus CI22, der in den Stimulationsmodi common ground bzw. bipolar+1 bei einem Elektrodenabstand von $x_{EA} = 3mm$ untersucht wurde. Die Stimulation erfolgte weit überschwellig bei einem Strom von I_{Stim} = 1500 bzw. 1400 μA. Die AV bei einem Elektrodenabstand von $x_{EA} > 0mm$ sind im bipolaren Modus kleiner als in common ground. Die AV für alle Elektrodenabstände sind in Tab. 4.2.2 aufgeführt.

Elektrodenabstand [mm]	common ground	bipolar+1
0	0,48	0,48
1,5	0,57	0,55
3,0	0,73	0,54

Tabelle 4.3: *AV in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus und dem Elektrodenabstand (Pat-ID 045, Nucleus Mini22, Vergleichselektrode = 18, t_{pb}= 100 $\mu s/Phase$)*

Die Untersuchung im Modus bipolar konnte nicht durchgeführt werden, obwohl sie technisch möglich war. Bei einer Pulsbreite von $t_{PB} = 100\mu s$ und dem maximal vom Implantat abgegebenen Stimulationsstrom von $I_{StimMax} = 1600\mu A$ wurde bei allen CI Trägern keine oder nur eine geringfügige auditive Wahrnehmung ausgelöst (maximal Stufe 10 des Würzburger Hörfeld - entspricht dem Übergang sehr leise / leise). Es waren damit im Modus bipolar nicht die Bedingungen des Stimulationsparadigmas einzuhalten: Stimulation überschwellig bei einer Lautheit der kategorialen Stufe 25. Es konnte bei keinem der untersuchten CI-Träger im Modus bipolar eine mittellaute auditive Sensation ausgelöst werden.

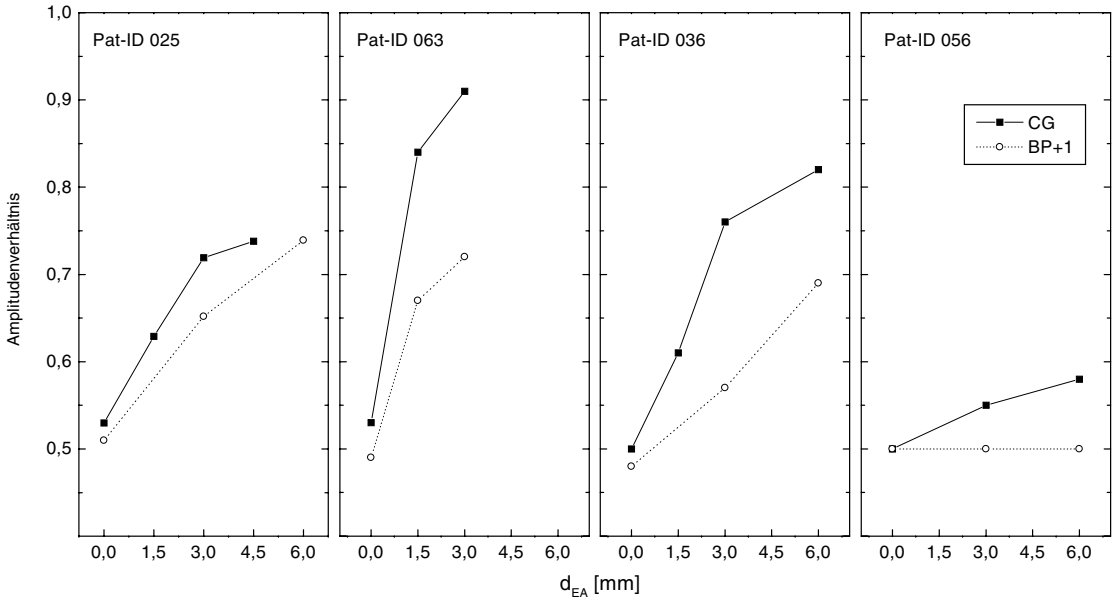


Abbildung 4.11: *Intraindividueller Vergleich des AV in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand in den Stimulationsmodi common ground und bipolar+1 (Pat-ID 025, 063, 036 und 056, Nucleus Mini22, Vergleichselektrode = 18, t_{pb}= 100 $\mu s/Phase$)*

Bei 5 Probanden wurde ein intraindividueller Vergleich der Kanaltrennung in den beiden Stimulationsmodi durchgeführt. Abb. 4.11 zeigt für 4 Probanden das AV in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand. Eine Vergrößerung des Elektrodenabstandes führt bei allen Probanden zu einer Zunahme des AV. Bei allen Probanden wies der Modus common ground einen steileren

Anstieg des AV als bipolar+1 auf.

Der Vergleich der Stimulationsmodi common ground, bipolar+1 und monopolar ist nur im Rahmen eines interindividuellen Vergleichs möglich, da in den untersuchten Implantatsystemen jeweils nur eine begrenzte Anzahl von Stimulationsmodi implementiert sind (vergl. Tab. 3.6). Das AV aller Probanden ist für Elektrodenabstände $x_{EA} \leq 5mm$ in Abb. 4.12 als Scattergramm aufgetragen. Bei Elektrodenabständen $x_{EA} > 5mm$ wird oftmals ein Plateau des AV erreicht, diese Werte wurden hier von der Auswertung ausgeschlossen. Der Anstieg des AV wird mittels linearer Regression approximiert (Abb. 4.12 und Tab. 4.2.2).

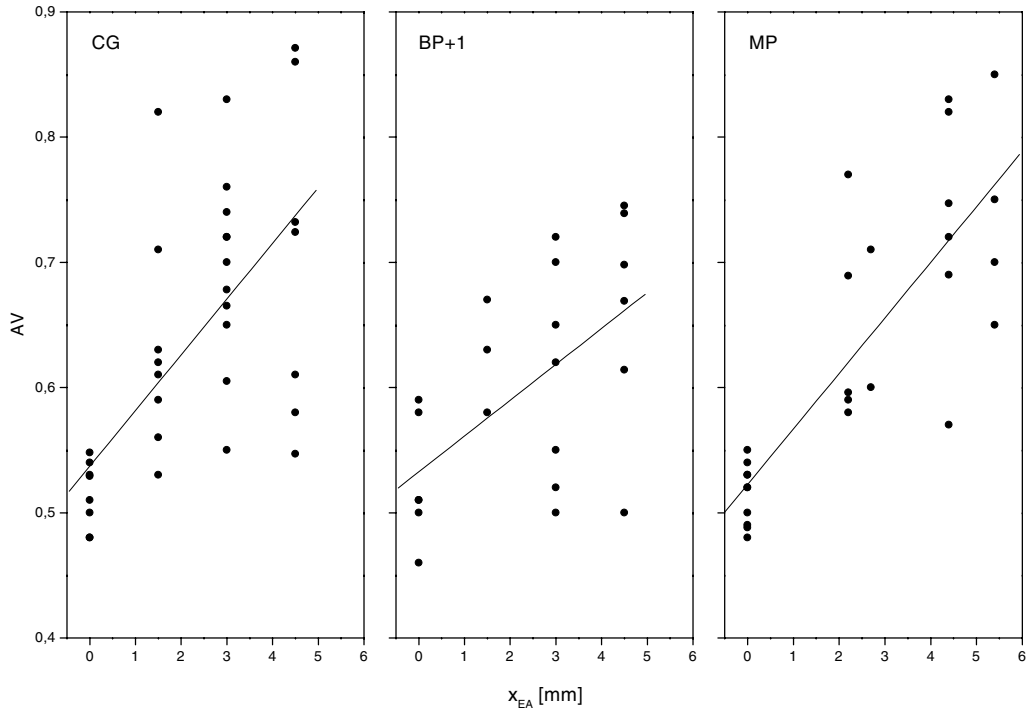


Abbildung 4.12: *Scattergramm der AV für die Stimulationsmodi common ground, bipolar+1 und monopolar in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand :*
common ground - N=11, Nucleus Mini22, Vergleichselektrode = 18,
t_{pb}= 100 $\mu s/Phase$
bipolar+1 - N=8, Nucleus Mini22, Vergleichselektrode = 18, t_{pb}= 100 $\mu s/Phase$
monopolar - N=11, MedEl C40, Vergleichselektrode = 1, t_{pb}= 40 $\mu s/Phase$

Stimulationsmodus	A	B $[mm^{-1}]$	R
common ground	0,53 ± 0,02	0,044 ± 0,009	0,65
bipolar+1	0,53 ± 0,02	0,028 ± 0,008	0,58
monopolar	0,51 ± 0,02	0,043 ± 0,005	0,82

Tabelle 4.4: *Lineare Regression der AV in den Stimulationsmodi common ground, bipolar+1 und monopolar nach Abb. 4.12 (Ansatz: $y = A + Bx$)*

Der interindividuelle Vergleich des Mittelwertes der AV in den drei Stimulationsmodi bei einem Elektrodenabstand von $x_{EA} = 0mm$ ergab keinen signifikanten Unterschied (Tab. 4.2.2). Dagegen weist der Anstieg der Regressionsgeraden in den Modi common ground und monopolar deutlich größere Werte als im Modus bipolar+1 auf. Ein Unterschied zwischen den Modi common ground und monopolar war im Rahmen des Fehlers nicht nachzuweisen. Dies läßt auf eine vergleichbaren Grad der Kanaltrennung in diesen beiden Stimulationsmodi schließen.

Zu den durchgeführten elektrophysiologischen Messungen zur Kanaltrennung in verschiedenen Stimulationsmodi wurden psychophysische Kontrolluntersuchungen ausgeführt. An der Untersuchung nahmen 9 CI-Träger mit einem Nucleus Mini22 teil. Die Messungen wurden jeweils in den Modi common ground und bipolar+1 unter identischen Bedingungen durchgeführt.
Das Testmaterial bestand aus Pulstrains biphasischer Rechteck-Pulse, die mit konstanter Pulsbreite von $t_{PB} = 100\mu s$ je Phase, appliziert mit konstanter Stimulationsrate von 1.500 *pps* und einer Dauer des Pulstrains von 500 *ms* angeboten wurden. Die Amplitude der Stimulationspulse wird nach individueller Anpassung auf den Wert 25 ("mittellaut") der Lautheitsskalierung des Würzburger Hörfeldes eingestellt. Den Probanden wurden nacheinander zwei Töne angeboten, wobei jede Reizpaarung in randomisierter Folge 10 mal wiederholt wurde. Der 1. Reiz stimulierte die apikale Referenz-Elektrode (Nummer 18), und der 2. Reiz wurde an einer davon basal gelegenen Test-Elektrode ($\leq$ 18) wiederholt. Es wurden drei bis fünf Test-Elektroden ausgewählt, so daß sich je Stimuluspaarung 30 bis 50 Darbietungen ergaben.

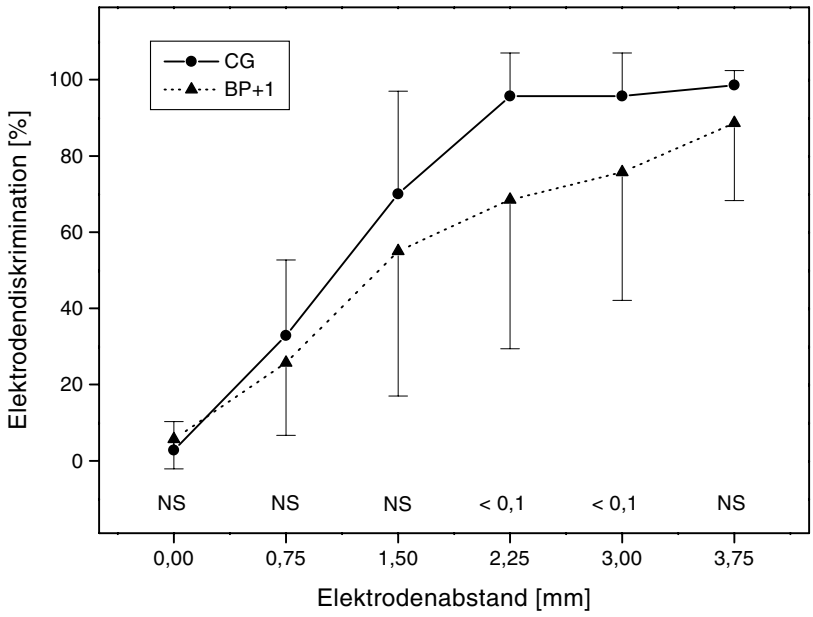


Abbildung 4.13: *Elektrodendiskrimination (8 CI-Patienten mit Nucleus Mini22, Pat-ID 017, 025, 039, 043, 056, 063, 201 und 205, Vergleichselektrode = 18, t_{pb}= 100 $\mu s/Phase$, Pulsrate = 1500 pps)*

Zur Messung der Elektrodenunterscheidbarkeit wurde ein 2-alternatives-forced-choice Paradigma (2-AFC) gewählt, d.h. der Patient hat 2 Antwortmöglichkeiten (die Töne sind entweder "gleich" oder "ungleich"), zwischen denen er sich sofort nach Darbietung des 2. Reizes zu entscheiden hat.

Die der Elektrodenunterscheidung zugrunde liegende psychometrische Funktion kann mit verschiedenen Methoden beschrieben werden. Eine psychometrische Funktion beschreibt die Abhängigkeit der Detektierbarkeit einer Stimulusqualität, hier die Elektrodenunterscheidbarkeit, von der Größe der Stimulusqualität, hier der räumliche Elektrodenabstand zwischen Referenz- und Test-Elektrode. Typische psychometrische Funktionen haben doppelt-sigmoid oder kumulativ-normalverteilte Verläufe. Die geringe Zahl an Meßpunkten auf der Abszisse zeigt diesen Verlauf nur in begrenzter Weise. Es kann in beiden Stimulationsmodi ein monotoner Anstieg beobachtet werden.

Im interindividuellen Gruppenvergleich der Elektrodendiskrimination in den Stimulationsmodi common ground und bipolar+1 kann kein statistisch gesicherter signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Bei einem Elektrodenabstand von 2,25 mm ergibt der t-Test auf dem Fehlerniveau von 6 % einen Unterschied der Mittelwerte. Damit ist die Prüfhypothese $H_0 : E(Diskr_{commonground}) = E(Diskr_{bipolar+1})$ zu verwerfen (p>0.05).

Es muß jedoch festgehalten werden, daß der Anstieg im Modus common ground steiler als

im Modus common ground ist. Das Diskriminationsniveau von 80 % Diskrimination wird im Modus common ground bei einem Elektrodenabstand von $x_{EA} = 2,25mm$ erreicht, wogegen im Modus bipolar+1 dies erst bei einem Elektrodenabstand $x_{EA} = 3,75mm$ erzielt wird.

4.2.3 Intensitätsabhängigkeit der Kanaltrennung

In bisherigen Untersuchungen wurde die Kanaltrennung stets bei weit überschwelliger Stimulation betrachtet. Im Weiteren soll die Kanaltrennung in Abhängigkeit von der Reizintensität betrachtet werden.

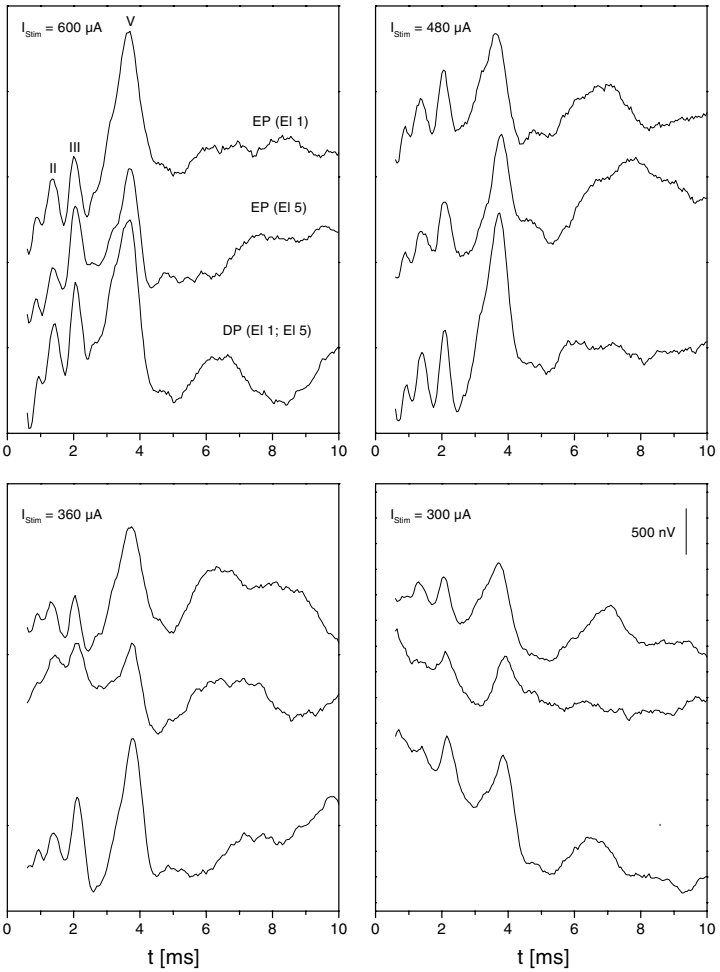


Abbildung 4.14: *Messung von E-ABR nach Doppelpulsparadigma in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom bei festem Elektrodenabstand (Pat-ID 060, MedEl C40+, monopolar, t_{pb}= 40 $\mu s/Phase$, $x_{EA} = 9,6mm$)*

Bei drei CI-Trägern mit einem MedEl C40+ wurde die Intensitätsabhängigkeit der Kanaltrennung untersucht. In Abb. 4.14 ist exemplarisch die Messung der E-ABR-Kurven eines

Probanden für einen Elektrodenabstand von $x_{EA} = 9,6mm$ dargestellt. Der subjektive Dynamikbereich ist durch die Wahrnehmungsschwelle von $I_{THL} = 220\mu A$ und die Unbehaglichkeitsschwelle von $I_{MCL} = 780\mu A$ bei einer Pulsbreite von $T_{PB} = 40\mu s$ und einer Reizrate von $P = 17pps$ begrenzt. Bei den Elektrodenabständen von $x_{EA} = 0;\ 4,8;\ 9,6mm$ wurde die Kanaltrennung in 4 Reizintensitäten gemessen. Bis auf die Welle II bei der Einzelpulsstimulation an der Elektrode 5 sind bei allen Reizintensitäten die Wellen II, III und V nachweisbar. Für die weitere Auswertung wird die Welle V herangezogen. Die Reststörung ist bei allen Messungen kleiner als die Amplitude der Welle V.

Abb. 4.15 links zeigt das AV für die Bestimmung der intensitätsabhängigen Kanaltrennung der gesamten Messung nach Abb. 4.14. Das AV nimmt bei Verringerung der Reizintensität stetig zu. Verbunden ist dies mit einer Zunahme des Fehlers des AV, hervorgerufen durch die Abnahme der Amplitude der Welle V in Abhängigkeit von der Reizintensität.

Um den Intensitäts- und räumlichen Einfluß auf die Kanaltrennung voneinander zu separieren, werden im rechten Teil der Abb. 4.15 die Messungen bei jeder Reizintensität des Amplitudenverhältnis der linken Abbildung auf das AV bei Elektrodenabstand Null normiert. In diesem Fall kann eine Zunahme des Amplitudenverhältnis bei geringeren Reizintensitäten nachgewiesen werden. Dies kann als verbesserte Kanaltrennung bei Abnahme des Stimulationsstromes angesehen werden.

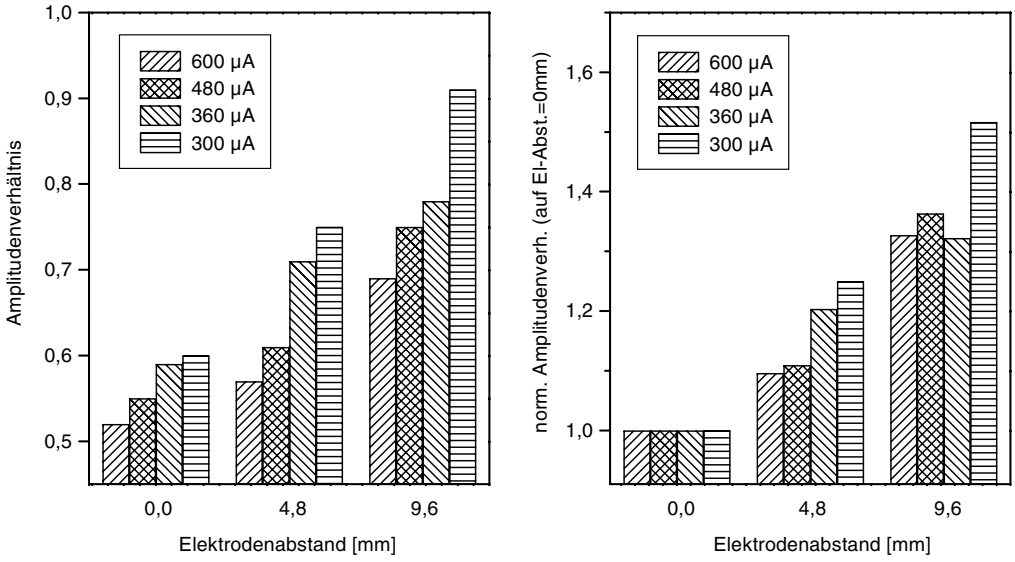


Abbildung 4.15: *Links: AV der Welle V in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom und dem Elektrodenabstand (Pat-ID 060, MedEl C40+, Vergleichselektrode = 1, monopolar, t_{pb}= 40 μs/Phase)*
Rechts: Normierung des AV der Welle V auf das AV bei Elektrodenabstand=0 mm in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom und dem Elektrodenabstand (Daten vom linken Teilbild)

Die Abnahme der Reizintensität bedingt eine Verlängerungen der Latenzen der Wellen des E-ABR. Für die E-ABR-Messungen in Abb. 4.14 wurde die Latenz der Welle V für die Einzel- und Doppelpulsstimulation vermessen und der Latenzfehler nach Gl. 2.4 ermittelt. In Abb. 4.16 sind die Latenzen dargestellt. Die Latenz der Welle V der Einzelpulsstimulation an der apikalen Elektrode (1. Einzelpuls) ist stets kürzer als die der um 9,6 mm weiter basal liegenden Elektrode (2. Einzelpuls).
Die beiden zu dieser Fragestellung ebenfalls untersuchten Probanden zeigten tendenziell dieselben Ergebnisse. Dabei wurde bei einem Probanden ein Amplitudenverhältnis von $AV = 0.99$ erreicht. Werte > 1.0 wurden für das AV nicht beobachtet.

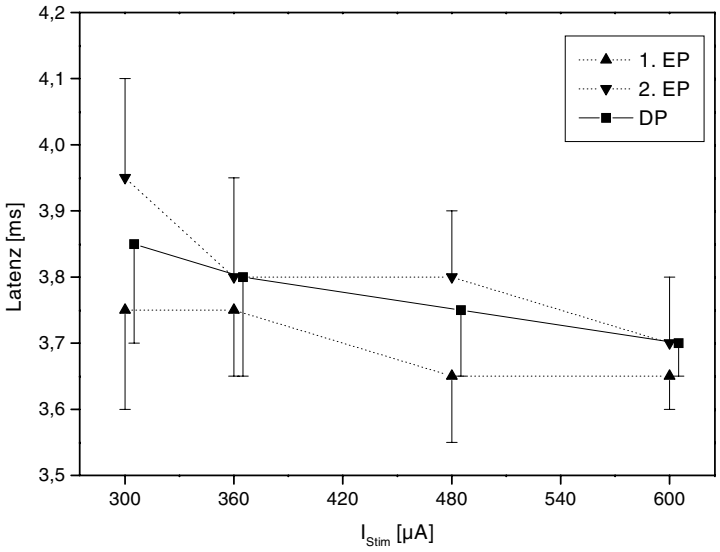


Abbildung 4.16: *Latenz der Welle V der Messung zur Kanaltrennung in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom (Pat-ID 060, MedEl C40+, Vergleichselektrode = 1, monopolar, t_{pb}= 40 $\mu s/Phase$)*

4.3 Modellrechnungen zur pulsatilen elektrischen Stimulation der Cochlea

4.3.1 Simulation der elektrischen Stimulation einer einzelnen Nervenzelle

4.3.1.1 Zeitverhalten des Nervenzellenmodells unter äußerer Anregung

Ein Nervenzellenmodell soll nichtlineare Eigenschaften von realen Nervenzellen wie Schwellwert und Refraktärverhalten widerspiegeln. Als Voraussetzung für ein räumliches Nervenzellenmodell was sich aus vielen einzelnen Zellen zusammengesetzt darstellt, sollen erst einmal die Eigenschaften eines einzelnen Nervenzellenmodells studiert werden. Dieses Modell sollte in seinen Parametern so gewählt werden, daß es die Verhältnisse bei der pulsatilen Elektrostimulation nachbildet.
Für alle folgenden Modellrechnungen wird der Parametersatz aus Gl. 3.4 verwendet: $a = 0,7; b = 0,98; c = 3,0$ verwendet. Dieser lehnt sich an die Parametrisierung von Hochmair (Hochmair et al., 1984) an, jedoch wurde der Wert von b verändert. In dieser Kombination entsprechen die Eigenschaften des Nervenzellenmodells für die Intensitäts-Dauer-Funktion und das Refraktärverhalten im hohen Maße den bekannten experimentellen Ergebnissen bei pulsatiler Elektrostimulation von Nervenzellen. Auf die Einzelheiten der Modelleigenschaften wird im Weiteren genauer eingegangen.

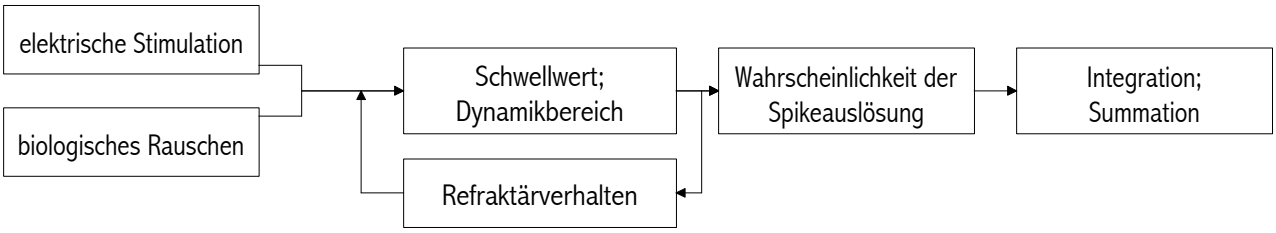


Abbildung 4.17: *Blockschaltbild des Modells*

Abb. 4.17 zeigt das prinzipielle Ineinandergreifen von äußerer Anregung durch elektrische Stimulation und biologischem Rauschen mit den Eigenschaften Schwellwert und Refraktärverhalten, die letztendlich zur Spikeauslösung führen. Die Integration über einen längeren Zeitbereich unter Wiederholung der Anregungsbedingung kann dann Aussagen über die Wahrscheinlichkeit der Antwort der Nervenzelle auf eine Reizbedingung geben.
Die Neuronen der Cochlea weisen eine gewisse Spontanaktivität auf, die zur Spikeauslösung ohne vorhandenen Stimulus führen (Ruggero, 1992). Das Nervenzellenmodell strebt ohne äußere

Anregung immer dem Resting point zu. Aus diesem Zustand entfernt es sich nur durch Anregung. Dies kann einerseits durch äußere elektrische Stimulation oder andererseits durch das Vorhandensein eines Membranrauschens erfolgen (Hochmair et al., 1984). Dieses Membranrauschen führt zur Spontanaktivität der Neuronen. Die deterministische pulsatile Anregungsfunktion kann durch das Einbeziehen einer Rauschkomponente um eine stochastische Komponente erweitert werden. Es sollen im Weiteren die Eigenschaften eines Modells unter pulsatiler Stimulation (deterministisches Modell) mit dem einer kombinierten Anregung aus pulsatiler Stimulation und Membranrauschen (stochastisches Modell) verglichen werden.
Die Anregungsfunktion z (Gl. 3.4) beschreibt die elektrische Stimulation der Nervenzellen mittels biphasischer pulsatiler Reizung (I_{Stim} - Stimulationsstrom) durch eine Rechteckfunktion (RF):
Deterministisches Nervenzellenmodell

$$z = I_{Stim} * RF \tag{4.1}$$

$$\text{mit} \quad RF = \begin{cases} -1 & \text{für } i * t_{PA} < t \leq i * t_{PA} + t_{Pb}, \\ +1 & \text{für } i * t_{PA} + t_{Pb} < t \leq i * t_{PA} + 2 * t_{Pb}, \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

mit i=0,1,2,...,WH-1.
In Erweiterung wird die Anregungsfunktion z als eine Überlagerung einer Rauschkomponente (I_{MR} - Membranrauschstrom) und der stimulierenden elektrischen Funktion angesetzt:
Stochastisches Nervenzellenmodell

$$z = I_{MR} * N(0;1) + \ I_{Stim} * RF \tag{4.2}$$

$$\text{mit} \quad RF = \begin{cases} -1 & \text{für } i * t_{PA} < t \leq i * t_{PA} + t_{Pb}, \\ +1 & \text{für } i * t_{PA} + t_{Pb} < t \leq i * t_{PA} + 2 * t_{Pb}, \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

mit i=0,1,2,...,WH-1;
mit N(0;1) - normalverteilte Zufallszahlen mit dem Mittelwert 0 und der Standardabweichung $\sigma = 1$.
In Abb. 4.18 ist das Verhalten des deterministischen Modells bei Anregung mit rechteckigen

Stimulationspulsen in Abwesenheit des Hintergrundrauschens ($I_{MR} = 0$) zu sehen. In der linken Spalte reicht die Anregung nicht aus, um die Trajektorie aus der näheren Umgebung des Resting Point zu bewegen. Wird durch die Auslenkung in x-Richtung die Separatrix jedoch überschritten, so kommt es zu einer Bewegung auf der langen kreisförmigen Trajektorie im Uhrzeigersinn (vergl. Abb. 3.16). In Abb. 4.18 Mitte und rechts ist die Anregung ausreichend stark für einen vollständigen Umlauf. Die zeitliche Darstellung von x im unteren Teil der Abbildung macht die Parallelen zu physiologischen Aktionspotentialen deutlich. Die Ausschläge der zeitlichen Darstellung von x unterhalb der Zeitachse (x<0) werden im Weiteren als Spikes bezeichnet.

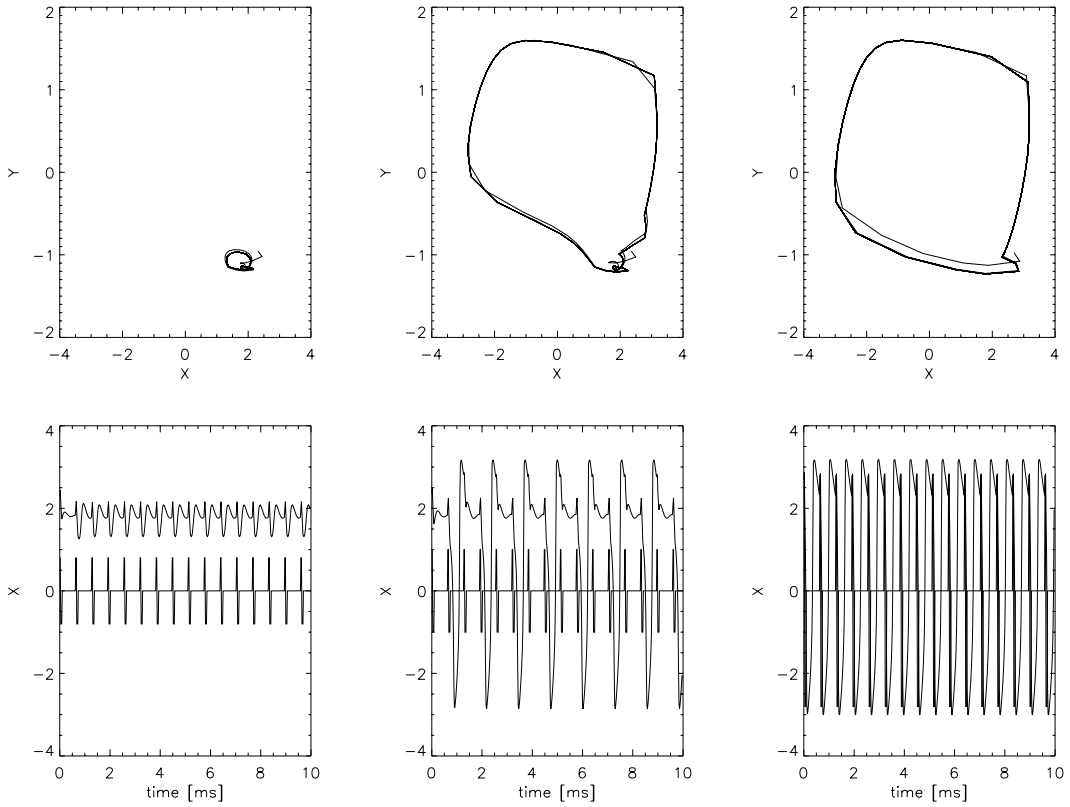


Abbildung 4.18: *Phasendiagramm (oben) und zeitlicher Verlauf von x und der Anregungsfunktion $z = I_{Stim} * RF$ ohne Rauschkomponente (unten). Dargestellt sind die Ergebnisse für drei Werte von $I_{Stim} = 40; 90; 140\mu A$, $t_{PB} = 40\mu s$, $t_{PA} = 640\mu s$ (von links nach rechts)*

Es werden bei der Auslösung von Spikes drei verschiedene Zustände beobachtet: a) es werden keine Spikes ausgelöst; b) es werden vereinzelt Spikes ausgelöst und c) jeder Stimulationspuls löst einen Spike aus. Ein Schwellwert ist als die minimale Stimulusintensität definiert, die nötig ist, um ein Aktionspotential auszulösen. In diesem Fall wird der Schwellwert des Stimulationsstromes I_{THL} betrachtet. Der unterschwellige Zustand a) wird nicht nur bei $I_{Stim} = 0$ beobachtet, sondern auch für $0 < I_{Stim} < I_{THL}$. Das Modell zeigt im mittleren

Bild ein klares Schwellenverhalten. Spikes werden erst oberhalb eines kritischen Schwellwertes $I_{Stim} > I_{THl}$, $I_{THL} > 0$ generiert. Eine weitere Vergrößerung von $I_{Stim} > I_{THL}$ führt nicht sofort zur Auslösung von Spikes durch jeden Stimulationspuls, nur jeder zweite oder dritte Stimulationspuls ruft eine Antwort hervor. Ab einem Wert I_{SAT} wird die Sättigung erreicht. Jeder Stimulationspuls erzeugt einen Spike, eine weitere Vergrößerung von I_{Stim} hat keinen Einfluß mehr. Es wird eine 1:1 Ankopplung der Spikes an die Anregungsfunktion erzielt. Die Spikes werden dabei stets zum Beginn eines Stimulationspulses generiert.

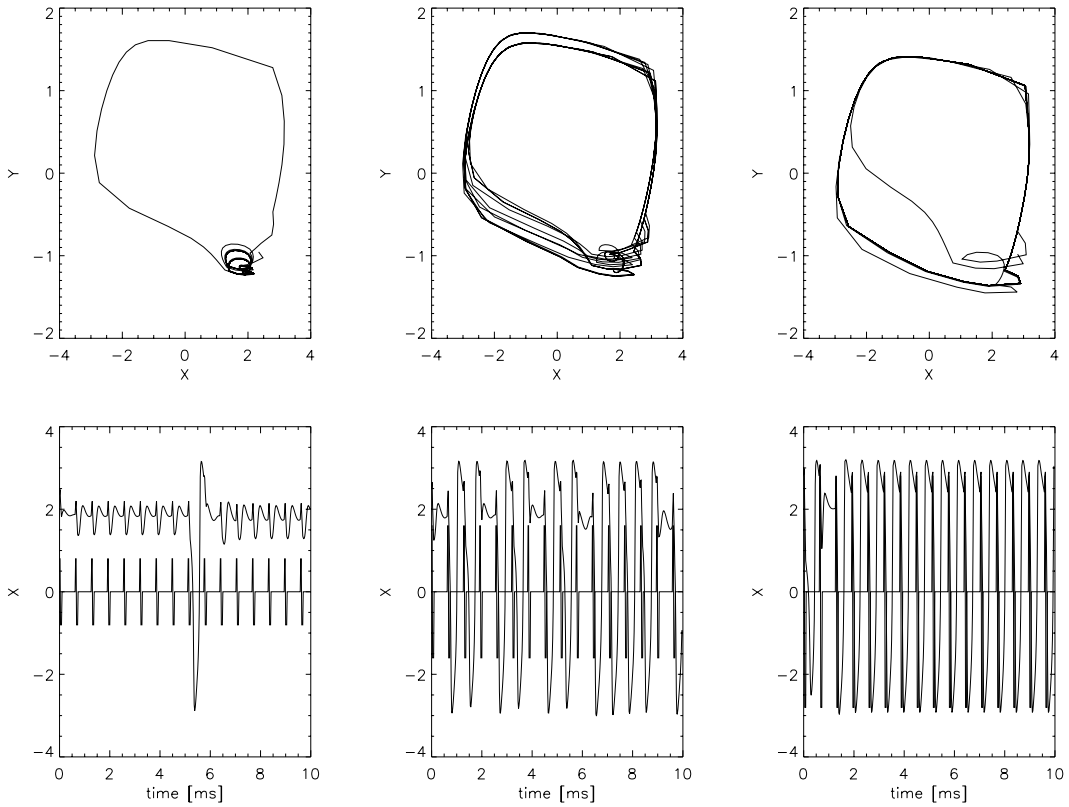


Abbildung 4.19: *Phasendiagramm (oben) und zeitlicher Verlauf von X und der Anregungsfunktion mit Rauschkomponente $z = I_{MR} * N(0;1) + I_{Stim} * RI$ (unten). Dargestellt sind die Ergebnisse für drei Intensitäten von $I_{Stim} = 40; 90; 140\mu A$, $t_{PB} = 40\mu s$, $t_{PA} = 640\mu s$ (von links nach rechts) bei konstantem Membranrauschen von $I_{MR} = 15\mu A$*

Es können jedoch prinzipiell auch Spikes ohne pulsatile Anregungsfunktion ($I_{Stim} = 0$) generiert werden, wenn ein Membranrauschen in das Modell mit einbezogen wird. Das Hintergrundrauschen $I_{MR} > 0\mu A$ hat Einfluß auf das Feuerverhalten der Spikes. Dies führt dazu, daß die Trajektorien bei Auslösung von Spikes nicht zur Deckung kommen. Außerdem sind die Bewegungen um den Resting Point stärker bei der Anwesenheit von Rauschen ausgeprägt.
In Abb. 4.19 ist das intensitätsabhängige Feuerverhalten für ein Gauss-verteiltes Hintergrundrauschen zu sehen. In diesem Fall kann im Gegensatz zu Abb. 4.18 schon bei einem Stimulationsstrom von $I_{Stim} = 40\mu A$ ein Spike ausgelöst werden, obwohl dies ohne Rauschan-

teil nicht möglich ist. Ebenso kann ein Spike bei Sättigungsintensität des deterministischen Modells unterdrückt werden ($I_{Stim} = 140\mu A$).

4.3.1.2 Input-output Funktion des Nervenzellenmodells

Die im vorherigen Abschnitt an exemplarischen Beispielen gezeigte Abhängigkeit der Spikerate von der Intensität der elektrischen Anregungsfunktion soll genauer untersucht werden. Dabei haben Hintergrundrauschen und die Anregung durch die pulsatile elektrische Stimulationsfunktion unterschiedlichen Einfluß.

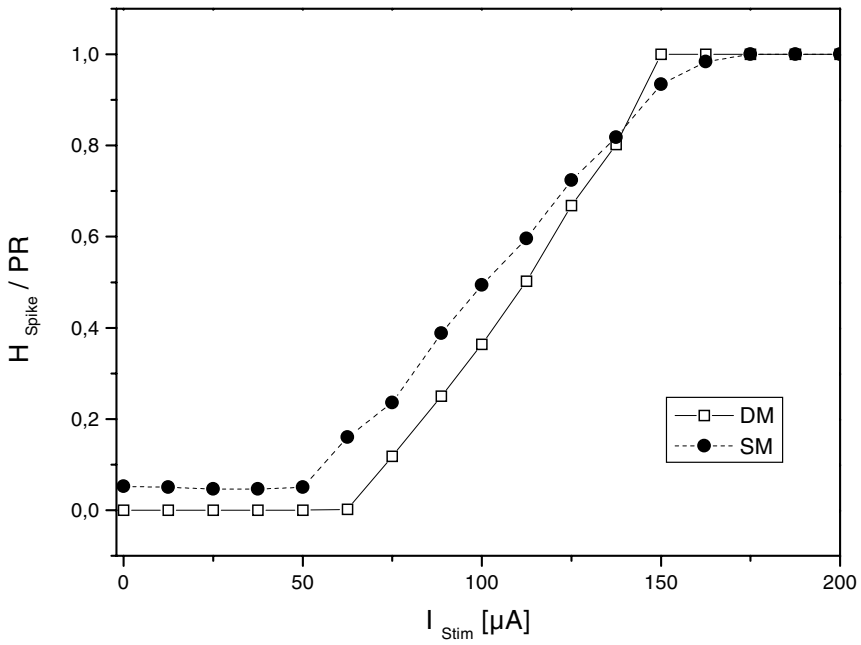


Abbildung 4.20: *Anzahl der ausgelösten Spikes relativ zur Pulsrate in Abhängigkeit von der Anregungsfunktion I_{Stim} ohne (DM - Deterministisches Modell) und mit (SM - Stochastisches Modell) Hintergrundrauschen $I_{MR} = 15\mu A$ (a=0,7; b=0,9; c=3,0; Nervenzelle in 1 mm Abstand von der Elektrode, monopolare Stimulation)*

Es wurde die mittlere Spikerate in Abhängigkeit von der Anregungsfunktion für I_{Stim} ermittelt. Für jeden Wert der Anregungsfunktion wurde das Antwortverhalten des Modells auf 50 Stimulationspulse berechnet. Im Fall ohne Hintergrundrauschen werden für $I_{Stim} \leq 40\mu A$ keine Spikes ausgelöst. Die Wahrscheinlichkeit für die Auslösung eines Spikes kann durch $H_{I_{Stim}}/PR$ abgeschätzt werden. Dabei wird die maximale Spikerate bei einer 1:1 Ankopplung der Spikes an die Stimulationspulse erreicht. Nach Überschreitung des Schwellwertes kommt es zu einem

linearen Anstieg der Spikerate bis zur Sättigung. Eine weitere Steigerung von I_{Stim} bis $200\mu A$ brachte in keinem Fall eine weiteren Anstieg der Spikerate.
Im Fall des stochastischen Nervenzellenmodells kommt es zu einer intensitätsunabhängigen Auslösung von Spikes unterhalb des Schwellwertes I_{THL}. Der lineare Anstieg der Input-Output-Funktion oberhalb des Schwellwertes wird deutlich geringer, was zu einer Verbreiterung des Dynamikbereiches $(I_{SAT} - I_{THL})$ führt.

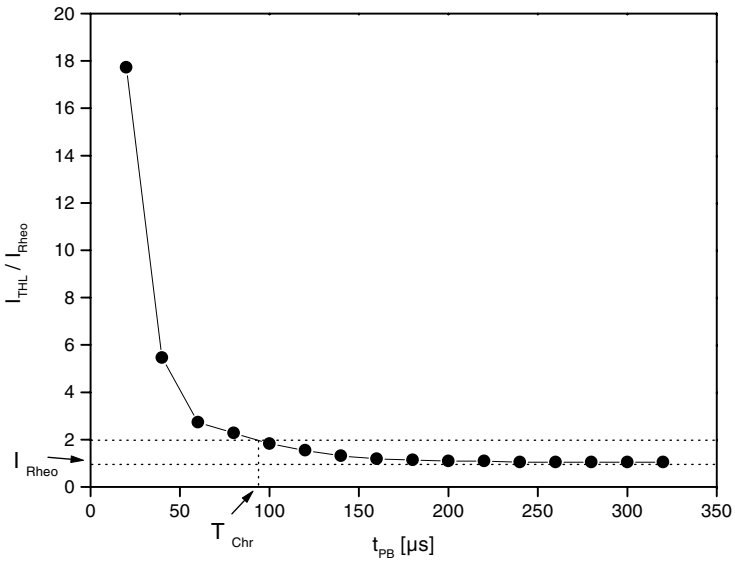


Abbildung 4.21: *Intensitäts-Pulsbreite-Funktion des Nervenzellenmodells (t_{Chr} - Chronaxie, I_{Rheo} - Rheobasestrom; Nervenzelle in 1 mm Abstand von der Elektrode, monopolare Stimulation)*

Es soll überprüft werden, ob das verwendete Modell bekannte physiologische Charakteristika von Nervenzellen wiederspiegelt. Für das vorliegende Modell einer Nervenzelle wurde die Intensitäts-Pulsbreite-Funktion (Jayakar, 1993) ermittelt. Diese Funktion beschreibt den Zusammenhang zwischen Stromstärke und Pulsbreite, die notwendig sind, um eine Nervenzelle anzuregen. Es wird in Abhängigkeit von der Pulsbreite der Schwellwert des Stimulationsstromes I_{THL} ermittelt. Aus dem Graphen (Abb. 4.21) können die Parameter Chronaxie und Rheobase bestimmt werden. Es ist erkennbar, daß eine Erhöhung der Pulsbreite nur bis zu einem Grenzwert zu einem Absinken des Schwellwertes I_{THL} führt. Darüber hinaus zeigt eine Pulsbreitenerhöhung kein weiteres Schwellenabsinken auf. Die Rheobase ist der Strom unterhalb dem es trotz weiterer Pulsbreitenvergrößerung nicht zum Auslösen von neuronaler Aktivität kommt. Die Chronaxie ist die dem doppelten Rheobasestrom zugeordnete Pulsbreite. Sie beträgt im vorliegenden Fall $t_{Chr} = 90\mu s$. Der Rheobasestrom wird in diesem Modell mit $I_{Rheo} = 10\mu A$

angesetzt; dies ist die Grundlage der Umrechnung der Anregungsfunktion auf den Modellfall zur elektrischen Stimulation der Cochlea.

4.3.1.3 Refraktärverhalten des Nervenzellenmodells

Das Refraktärverhalten macht Aussagen, inwieweit eine Nervenzelle nach dem Auslösen eines Spikes in der Lage ist nach einem bestimmten zeitlichen Abstand erneut einen Spike auszulösen. Dabei wird zwischen absoluter und relativer Refraktärphase unterschieden. Während ersterer ist der Schwellwert I_{THL} deutlich gegenüber der nicht-refraktären Phase erhöht, sodaß größere Stimulationsströme benötigt werden, um Spikes auszulösen. Wogegen in letzterer Phase ein Spike mit einer Wahrscheinlichkeit $0 < p_{Spike} < 1$ ausgelöst wird, die vom Pulsabstand abhängig ist. Nach Ablauf der Refraktärzeit hängt die Auslösung eines Spikes nur noch von der Intensität eines Reizes ab (vergl. Abb. 4.20).

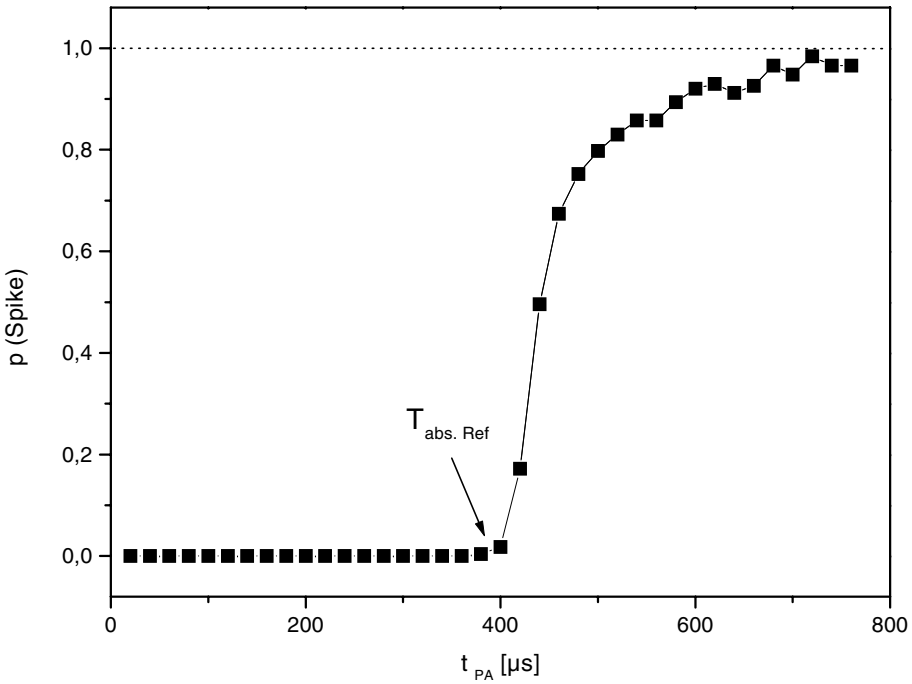


Abbildung 4.22: *Refraktärverhalten einer Nervenzelle (Stimulation durch 2 Pulse mit variablen zeitlichen Abstand t_{PA} mit $t_{PB} = 40\mu s$ je Phase; $I_{Stim} = 80\mu A$; 500 Wiederholungen je Pulsabstand; Nervenzelle in 1 mm Abstand von der Elektrode, monopolare Stimulation)*

Diese zwei Phasen werden auch im vorliegenden Modell beobachtet (siehe Abb. 4.22). Das Refraktärverhalten des Nervenzellenmodells wurde bei fester Pulsbreite und Reizintensität berechnet. Die in Abb. 4.22 abgebildete Kennlinie wurde dazu genutzt, die zeitlichen Eigenschaften des Modells mit experimentellen Daten abzugleichen. Die absolute Refraktärzeit wurde mit $400\mu s$ angesetzt (van Immerseel et al., 2000). Diese Kalibrierung wird in allen weiteren Rechnungen

als Zeitmaß zugrunde gelegt.
Nach Ablauf der absoluten Refraktärzeit kommt es mit zunehmendem Pulsabstand zu einer monotonen Zunahme der Anzahl der ausgelösten Spikes. Bei einem Pulsabstand $t_{PA} \approx 700-800\mu s$ werden Spikes mit der Wahrscheinlichkeit von $p_{Spike} \approx 1$ ausgelöst. Bei hochratigen Stimulationsstrategien (z.B. CIS und ACE) mit einer Stimulationsrate von ca. $1500pps$ an jeder Elektrode erfolgt die Stimulation stets innerhalb der relativen Refraktärzeit. Dieser Bedingung wird dieses Modell bei einem Pulsabstand von $t_{PA} < 700\mu s$ gerecht.

4.3.2 Simulation der elektrischen Stimulation von Nervenzellpopulationen

4.3.2.1 Neuronale Aktivitätskurven

Die Anregungsfunktion weist eine Pulsbreite von $t_{Pb} = 40\mu s$ je Phase auf. Die Reizintensität I_{Stim} variiert dabei in Abhängigkeit vom Ort x und dem Stimulationsmodus. Um die zeitlichen Bedingungen hochratiger Stimulation der CI-Träger nachzubilden, wurde der Pulsabstand zu $t_{PA} = 640\mu s$ gewählt. Dies entspricht den Relationen bei der kontinuierlichen Stimulation des CI-Systems MedEl C40 an 8 Elektroden mit der Kodierungsstrategie CIS.
Es erfolgt eine Mittelung über 50 Stimuluspräsentationen. Als Ergebnis wird die Spikeanzahl jeder Nervenzelle ermittelt, indem die Aktivität über den gesamten stimulierten Zeitraum summiert wird. Daraus läßt sich die mittlere Spikerate berechnen. Summiert man die Spikes aller Nervenzellen auf, läßt sich eine Größe abschätzen, die der Aktivierung des Hörnerven proportional sein soll (van Immerseel et al., 2000).
Die mittels Simulationsrechnung erhaltenen neuronalen Aktivitätskurven für ein Nervenzellenarray weist wesentliche Parallelen zu Messungen am Tiermodell auf (Kral et al., 1998). Man erhält eine Kurve mit einem Maximum der Spikerate am Ort der Stimulationselektrode. Eine Zunahme der Stimulationsamplitude führt ebenfalls zu einer Zunahme der ausgelösten Spikes in der Umgebung der Stimulationselektrode. Hierbei werden zwei verschiedenen Mechanismen der Spikeratenerhöhung erkennbar:

- Zunahme der Spikerate einer Nervenzelle. Dies kann in Abb. 4.23 für $x_{Pos} = 0$ beobachtet werden. Dieses Wachstumsverhalten der Spikerate deckt sich mit der Input-Output Funktion in Abb. 4.20. Bei $I_{Stim} = 180\mu A$ ist für diese Nervenzelle bei $x_{Pos} = 0$ bereits die Sättigung erreicht.
- Ausdehnung des Bereiches der angeregten Nervenzellen. Wird für $I_{Stim} = 80\mu A$ nur von Nervenzellen in einem Bereich von $-0,5mm \leq x_{Pos} \leq 0,5mm$ um die Stimula-

tionselektrode der Schwellwert überschritten, so ist es für $I_{Stim} = 180\mu A$ der Bereich $-1,5mm \leq x_{Pos} \leq 1,5mm$. Obwohl ab diesem Stimulationsstrom die ersten Nervenzellen in unmittelbarer Umgebung von $x_{Pos} = 0$ den Sättigungszustand erreichen, werden bei einer weiteren Zunahme der Anregungsfunktion auch weiter von der Stimulationselektrode entfernte Nervenzellen den Schwellwert überschreiten, und es kommt zur Auslösung von Spikes.

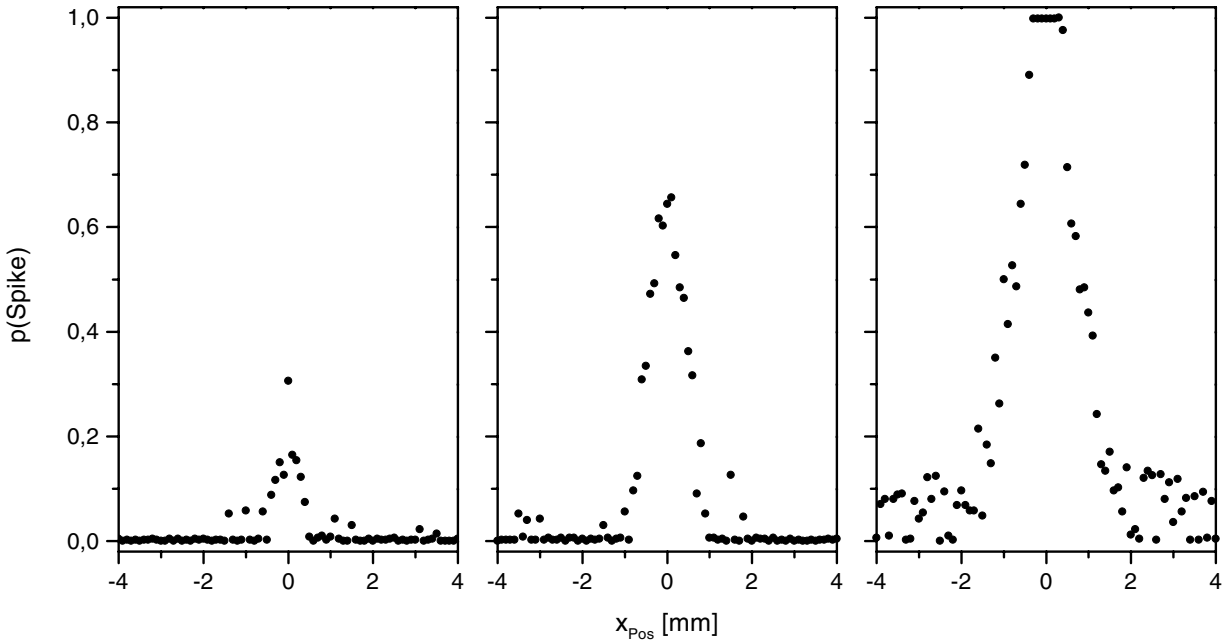


Abbildung 4.23: *Neuronale Aktivitätsverteilung für ein räumliches Nervenzellenarray bei verschiedenen Intensitäten der Anregungsfunktion ($I_{Stim} = 80; 130; 180\mu A$ von links) mit konstantem Hintergrundrauschen ($I_{MR} = 15\mu A$), monopolare Stimulation*

4.3.2.2 Summationsverhalten bei Mehrpulsstimulation

Die Berechnung der intensitätsabhängigen neuronalen Aktivitätskurven war die Grundlage, um die Unterschiede von Einzel- und Doppelpulsstimulation an einer Elektrode zu untersuchen. Es soll das in Kap. 4.1 ermittelte intensitätsabhängige Summationsverhalten der Doppelpulsstimulation simuliert werden.

Es werden die neuronalen Aktivitätskurven für Einzel- bzw. Doppelpulsanregung berechnet.

Für die Doppelpulsanregung wird die Anregungsfunktion 4.2 wie folgt modifiziert:

$$RF_{DP} = \begin{cases} -1 & \text{für } i * t_{PA} < t \leq i * t_{PA} + t_{Pb} \text{ und} \\ & i * t_{PA} + 2 * t_{Pb} < t \leq i * t_{PA} + 3 * t_{Pb}, \\ +1 & \text{für } i * t_{PA} + t_{Pb} < t \leq i * t_{PA} 2 * t_{Pb} \text{ und} \\ & i * t_{PA} + 3 * t_{Pb} < t \leq i * t_{PA} + 4 * t_{Pb}, \\ 0 & \text{sonst;} \end{cases} \tag{4.3}$$

mit i=0,1,2,...,WH-1
dabei ist I_{Stim} für den 1. und 2. Rechteckpuls der DP-Anregung gleich groß.

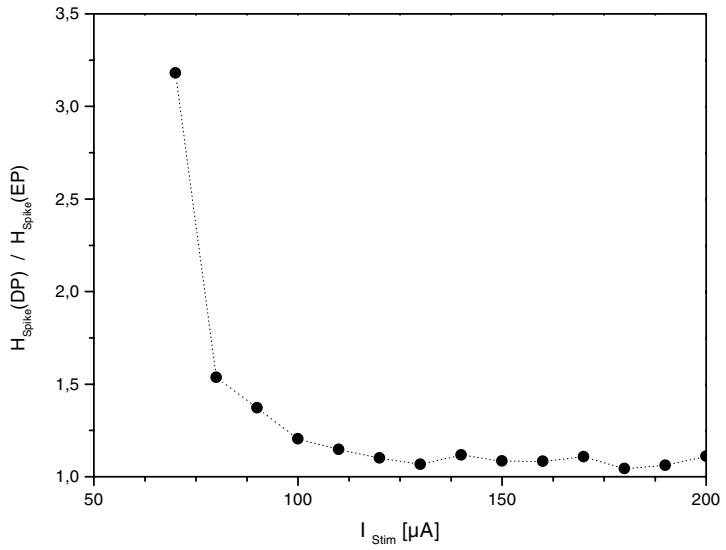


Abbildung 4.24: *Verhältnis der Spikeanzahl von Doppel- und Einzelpulsstimulation an einer Elektrode in Abhängigkeit vom Stimulationsstrom I_{Stim} ($-4mm \leq x_{Pos} \leq 4mm$; Stimulationselektrode $x_{Pos} = 0$, monopolare Stimulation)*

In Abhängigkeit vom Stimulationsstrom wird die Gesamtzahl der im Bereich $-4mm \leq x_{Pos} \leq 4mm$ ausgelösten Spikes ermittelt. Um das Verhältnis der Summenaktivität der EP- und DP-Anregung zu quantifizieren und mit den Ergebnissen aus Kap. 3.7.2 vergleichen zu können, wird das Verhältnis der durch Einzel- bzw. Doppelpulsstimulation ausgelösten Spikes in Anlehnung an die Normierte Amplitude (Gl. 3.1) ermittelt: $H_{Spikes}(DP)$ / $H_{Spikes}(EP)$.
Bei einem Stimulationsstrom von $I_{Stim} = 70\mu A$ weist das Verhältnis der Spikeraten einen Wert >>1 auf. Bei Doppelpulsstimulation werden wesentlich mehr Spikes ausgelöst als bei Einzelpulsstimulation. Mit wachsender Reizintensität zeigt dieses Verhältnis eine monotone Abnahme. Dies kann in Analogie zu Kap. 4.1 als Summationseffekt interpretiert werden. Ab

$I_{Stim} = 130\mu A$ stellt sich ein stätionärer Zustand ein, bei dem es keinen Unterschied in der Spikerate der Einzel- und Doppelpulsanregung gibt. Das Verhältnis der Spikeraten nimmt einen Wert ≈ 1 an.

4.3.2.3 Kanaltrennung bei Stimulation räumlich getrennter Elektroden

Für die Berechnung der neuronalen Aktivitätskurven zur Abschätzung der Kanaltrennung werden zwei verschiedene Elektroden auf der x-Achse angeregt. Bei der Doppelpulsanregung wird zuerst eine Elektrode bei $x_{Pos} = 0mm$ und anschließend eine zweite Elektrode bei $x_{Pos} = n * 1mm$ (n=0;1;...;10) stimuliert. I_{Stim} ist für den 1. bzw. 2. Rechteckpuls der DP-Anregung gleich groß.

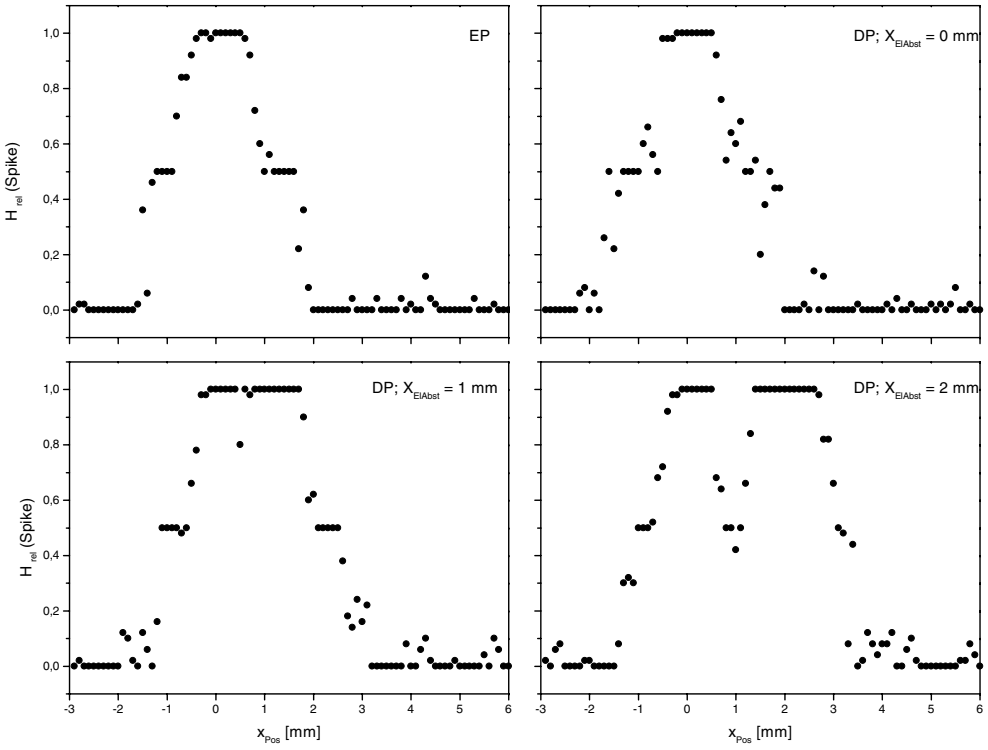


Abbildung 4.25: *Neuronale Aktivitätskurven für eine Nervenzellenpopulation bei EP- bzw. DP-Stimulation mit unterschiedlichem Abstand der Stimulationselektroden ($I_{Stim} = 250\mu A$; monopolare Stimulation, $x_{Pos}(El1) = 0mm$, $x_{Pos}(El2) = 0; 1; 2mm$)*

In Abb. 4.25 sind exemplarisch die neuronalen Aktivitätskurven der Nervenzellen innerhalb der Nervenzellenpopulationen bei Vergrößerung des Elektrodenabstandes der stimulierenden Elektroden für eine feste Reizintensität in monopolarer Stimulation dargestellt. Die Reizin-

tensität wurde mit $I_{Stim} = 250\mu A$ so gewählt, daß der oben beschriebene Summationseffekt (vergl. Abb. 4.24) keinen Einfluß auf die neuronalen Aktivitätskurven hat. Die Vergrößerung des Abstandes der stimulierten Elektroden führt bei x_{ElAbst} von 1 und 2 mm zu einer leichten Entkopplung der angeregten Nervenzellareale, eine starke Überlappung der stimulierten Bereiche ist jedoch gut zu erkennen.

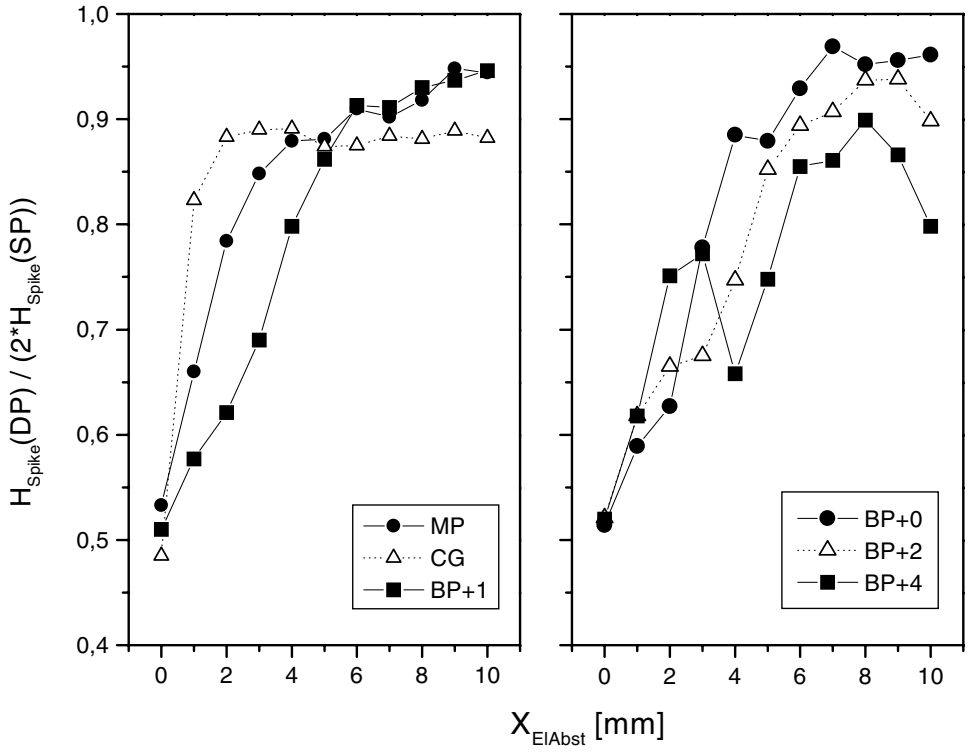


Abbildung 4.26: *Darstellung des Spikeverhältnis nach Gl. 4.4 für Simulationsrechnungen eines räumlichen Nervenzellenmodells (Ausdehnung von 16 mm mit 160 Nervenzellen) in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand für verschiedene Stimulationsmodi ($I_{Stim=250\mu A}$)*

Um den Grad der Überlappung aus den Daten der im Modell ausgelösten Spikes abschätzen zu können, wird parallel zum Amplitudenverhältnis (3.2) aus Kap. 3 ein Verhältnis der Spikeanzahl auf Einzel- bzw. Doppelpulsstimulation (Spikeverhältnis) eingeführt:

$$SV(ElAbst) = \frac{H_{Spike}(DP, ElAbst)}{2 * H_{Spike}(EP)} \tag{4.4}$$

Das Spikeverhältnis weist bei $x_{ElAbst} = 0mm$ in allen Stimulationsmodi einen Wert von $SV \approx 0,5$ auf (Abb. 4.26 links). Eine Vergrößerung des Elektrodenabstandes auf $d_{EA} = 1;2mm$ führt zu einem stetigen Anwachsen des Spikeverhältnis. Der Anstieg ist dabei im Stimulationsmodus CG am stärksten, gefolgt von MP und BP+1. Nach der monotonen Zunahme des

Spikeverhältnis wird in allen Stimulationsmodi bei $SV \approx 0,9$ ein Plateau erreicht, eine weitere Abstandserhöhung der Elektroden hat keinen Einfluß auf die Spikeanzahl der DP-Anregung. Dies kann als Zustand maximaler Entkopplung der stimulierten Nervenzellareale angesehen werden kann. Dieses maximale Niveau wird in CG bei $x_{ElAbst} = 2mm$ erreicht, in MP und BP+1 dagegen bei 4 und 6mm.

Die eingeschränkten experimentellen Untersuchungsmöglichkeiten der bipolaren Stimulation sollen hier mit Berechnungen zur KT in den verschiedenen bipolaren Stimulationsmodi untersetzt werden. In Abb. 4.26 rechts ist zu erkennen, wie sich mit Vergrößerung des Abstandes zwischen Stimulations- und Referenzelektrode das Verhältnis aus DP- und EP-Stimulation ändert. Es kommt zur Abnahme der Steigung des Spikeverhältnis mit zunehmenden Elektrodenabstand. Parallel dazu verringert sich der maximale Wert des Spikeverhältnis, und das Plateau des Spikeverhältnis wird erst bei größeren Elektrodenabständen erreicht. Im Stimulationsmodus BP+0 wird schon bei einem Elektrodenabstand von 4 mm ein $SV \approx 0.9$ erhalten, was mit dem Ergebnis im Stimulationsmodus MP vergleichbar ist.

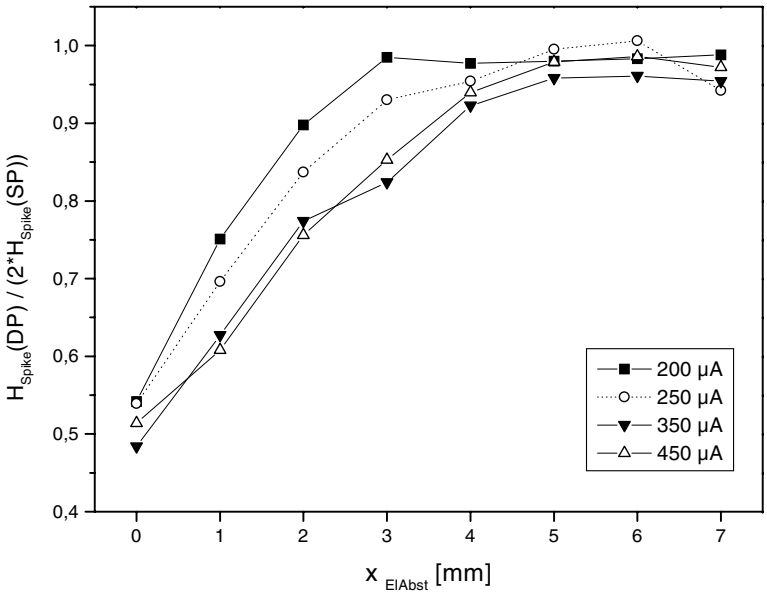


Abbildung 4.27: *Darstellung des Spikeverhältnis in Abhängigkeit von der Reizintensität (Ausdehnung von 16 mm mit 160 Nervenzellen; Stimulationsmodus monopolar; $I_{Stim} = 250\mu A$)*

Bei den experimentellen Ergebnissen wurde die Intensitätsabhängigkeit der KT aufgezeigt. Dieser Sachverhalt soll hier modelliert werden, indem das Spikeverhältnis in Abhängigkeit von I_{Stim} abgeschätzt wird. Abb. 4.27 zeigt bei $x_{ElAbst} = 0mm$ das aus Abb. 4.24 bekannte Bild der Summation: bei geringer Reizintensität ist $SV > 0,5$. Eine Zunahme der Reizintensität führt zur Konvergenz gegen $SV \approx 0,5$. Das Plateau der maximalen Werte von Spikeverhältnis

mit bester Kanaltrennung wird bei geringer Reizintensität von $I_{Stim} = 200\mu A$ schon bei 3 mm erzielt, wohingegen bei $I_{Stim} = 450\mu A$ dies erst bei 5 mm der Fall ist. Die maximalen Werte für Spikeverhältnis unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander und pegeln sich unabhängig von der Reizintensität bei $SV \approx 0,95$ ein. Bei geringem Stimulationsstrom kommt es zu wesentlichen Veränderungen der KT, ab einem Stimulationsstrom von $I_{Stim} = 350\mu A$ stellt sich dagegen ein Zustand ein, bei dem es zu keiner weiteren Verbreiterung der Kanalbreite kommt.

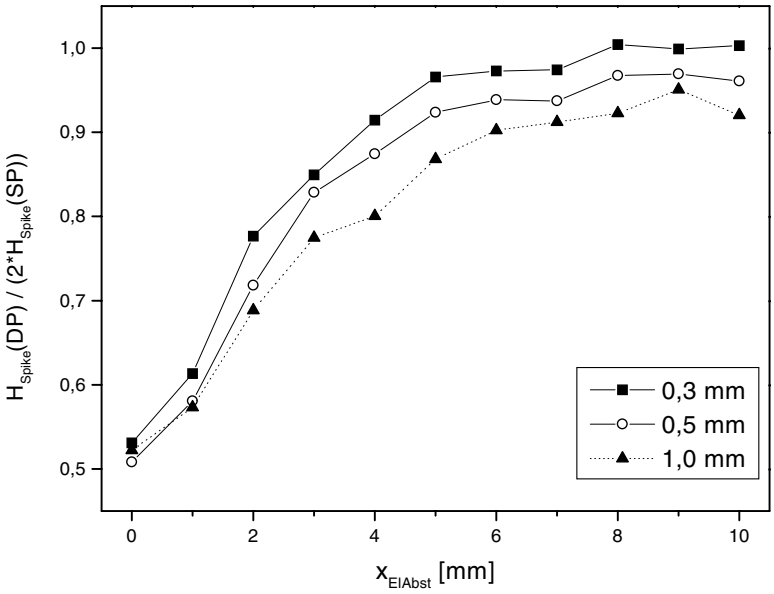


Abbildung 4.28: *Kanaltrennung bei verschiedenen Abständen des Elektrodenträgers von den Nervenzellen*

Intracochleäre Elektrodenträger sind so konstruiert, daß sie eine Position nahe dem Modiolus einnehmen. Dies soll zum Einen die Schwellwerte erniedrigen und zum Anderen die Kanaltrennung verbessern (Kuzma et al., 1999; Nicolai et al., 2000). Zu diesem aktuellem Aspekt der Entwicklung von CI-Systemen liegen keine eigenen experimentellen Daten vor. Es soll das vorliegende Modell genutzt werden, um diesen Sachverhalt abzuschätzen. Es wird der senkrechte Abstand der Nervenzellen zum Elektrodenträger von 1,0 mm auf 0,3 mm verringert. Bei konstantem Stimulationsstrom an einer Elektrode kommt es bei einer Verringerung des Abstandes zu den Nervenzellen zu einer Vergrößerung der Reizintensität an den Nervenzellen. Um diesen Effekt auszugleichen, wurde der Stimulationsstrom so gewählt, daß die Anzahl der bei EP-Stimulation ausgelösten Spikes stets konstant ist. Im vorliegenden Fall wurde bei den Abständen zwischen Elektrodenträger und Nervenzellen von 0,3; 0,5 und 1,0 mm der Stimulationsstrom zu $I_{Stim} = 200; 175; 160\mu A$ gewählt.

Abb. 4.28 zeigt die Ergebnisse der Abstandsabhängigkeit der KT. Der maximale Wert des Spikeverhältnis (Gl. 4.4) nimmt mit Verringerung des Elektrodenträgerabstandes zu. Ebenso ist die Steigung für den Abstand 0,3 mm am größten, d.h. die Kanaltrennung wird durch die Verringerung des Abstandes zwischen der Längstsachse des Elektrodenträgers und den Nervenzellen verbessert.

Kapitel 5

Diskussion

Der Einsatz von mehrkanaligen Cochlea Implantaten basiert auf dem Konzept, daß räumlich getrennte Subpopulationen von Nervenzellen unabhängig voneinander stimuliert werden können. In der Praxis ist die Realisierung der Kanaltrennung durch die weitreichende Ausbreitung des Stromes in der Perilymphe der Cochlea erschwert. Eine Abschätzung der Kanaltrennung dient dem Verständnis einer optimalen Ortsauflösung bei elektrischer Stimulation des Hörnerven über ein CI. Die Untersuchungen sollen die Grenzen und Möglichkeiten der Kanaltrennung unter dem Aspekt einer hochratigen Elektrostimulation bestehender CI-Systeme aufzeigen und im Rahmen von Modellbetrachtungen Ausblick auf weitere Verbesserungen geben. Die vorliegenden Ergebnisse zur Kanaltrennung und zum Refraktärverhalten des Hörnerven bei elektrischer Stimulation können wie folgt zusammengefaßt werden:
Um die Kanaltrennung unter dem Aspekt der hochratigen elektrischen Stimulation des Hörnerven untersuchen zu können, werden zuerst die Refraktäreigenschaften des Hörnerven für sehr geringe Pulsabstände betrachtet. Diese Untersuchungen sind für die Auswertung der Kanaltrennung notwendig, um zeitliche und räumliche Effekte voneinander trennen zu können. Zur Bestimmung der Refraktäreigenschaften des Hörnerven mittels Registrierung der E-ABR wird ein Doppelpuls-Stimulationsparadigma genutzt. Für einen festen Stimulationsstrom wurde der Pulsabstand zwischen 2 und 3500 μs bei maximaler dauerhaft tolerierter Lautstärke variiert. Bei einem Pulsabstand von 3500 μs war der Einfluß des 1. Pulses auf den 2. Puls des Doppelpuls zu vernachlässigen, da die Amplitude der Welle V von Einzelpuls-Stimulation annähernd gleiche Amplituden aufwies wie die Differenzkurve (Doppelpuls-Einzelpuls). Bei geringeren Pulsabständen nahm die Amplitude der Welle V der Differenzkurve deutlich ab, wohingegen die Latenz zunimmt. Bei einem sehr kurzen Pulsabstand von 2 bzw. 100 μs nimmt die Amplitude der Welle V dagegen wieder signifikant zu. Der Effekt der Zunahme der Amplitude der Welle V bei Verkürzung der Pulsabstände unter 300 μs ist im Gegensatz zu

der Annahme, das der 1. Puls alle Neurone des Hörnerven in den refraktären Zustand versetzt. Hier trat sogar der umgekehrte Fall der Zunahme der Amplitude der Welle V auf. Dieses Verhalten kann als zeitlicher Summationseffekt angesehen werden. Ausgehend von diesen Ergebnissen kann die Reaktion auf Doppelpulsstimulation in Abhängigkeit vom Pulsabstand in zwei Phasen eingeteilt werden: eine summierende (bis ca. 300 μs) und eine refraktäre (ab ca. 300 μs) Phase.
Zur Untersuchung der Intensitätsabhängigkeit des Refraktärverhaltens wurde der Stimulationsstrom für alle Pulsabstände stufenweise bis zur Wahrnehmungsschwelle verringert. Bei geringen Reizintensitäten zeigten sich qualitativ die gleichen Veränderungen der Amplitude Welle V vom Pulsabstand, wie bei höheren Reizintensitäten. Jedoch nahm der Summationseffekt zu und die Refraktärzeit verlängerte sich.
Die Intensitätsabhängigkeit des Summationseffektes näher zu analysieren, wurden für den Pulsabstand 2 μs das Refraktärverhalten in mehreren Stufen zwischen maximal toleriertem Stimulationsstrom und Wahrnehmungsschwelle gemessen. Bei weit überschwelliger Stimulation war kein Unterschied zwischen Einzel- und Doppelpulsstimulation zu erkennen. In Schwellennähe löste die Doppelpulsstimulation eine wesentlich größere Amplitude der Welle V aus, die bei allen Probanden zu einer deutlichen Zunahme der Differenzkurve führte. Der Summationseffekt bei Doppelpulsstimulation mit geringen Pulsabständen von wenigen μs zeigt sich insbesondere in Schwellennähe und verschwindet überschwellig weitgehend.

Die Kanaltrennung bei quasisimultaner Stimulation (minimal möglicher Pulsabstand) zweier Elektroden wurde unter Berücksichtigung der oben erzielten Erkenntnisse der Summations- und Refraktäreigenschaften der elektrischen Stimulation des Hörnerven geplant. Messungen der elektrisch evozierten Hirnstammpotentiale konnten zur Quantifizierung der Kanaltrennung eingesetzt werden.
Es wird der Einfluß des Elektrodenabstandes auf die Kanaltrennung von zwei räumlich getrennten Elektroden untersucht. Hierfür werden Messungen der E-ABR als Antwort auf die Stimulation der beiden Elektroden mit Einzelpuls- bzw. Doppelpulsanregung durchgeführt. Als konstante Parameter wurden Pulsabstand und Reizintensität vorgegeben. Es wurde nachgewiesen, daß die Kanaltrennung zwischen den beiden Elektrode mit wachsendem Abstand zunimmt und bei 4 - 6 mm einen Maximalwert erreicht.
Als wesentliches Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist die Abschätzung der Zahl der effektiv wirksamen Kanäle bei Kodierungsstrategien mit hoher Stimulationsrate anzusehen. Die Abschätzung der effektiven Kanalbreite bei hochratigen Kodierungsstrategien ergibt einen Wert von 4 - 6 mm, woraus sich eine Anzahl von 5 - 7 unabhängigen Elektroden bei den gegenwärtig verfügbaren Elektrodenträgern ableiten läßt.
Als weitere Einflußgrößen auf die Kanaltrennung konnten der Stimulationsmodus und die

Reizintensität ermittelt werden. In intraindividuellen Vergleichen mit dem CI-System Nucleus Mini22 konnte eine bessere Kanaltrennung im Modus common ground im Vergleich zu bipolar+1 aufgezeigt werden. Da nicht alle untersuchten Stimulationsmodi in einem CI-System realisiert sind, wurde im interindividuellen Vergleich für die Modi monopolar (MedEl C40/C40+) und common ground (Nucleus Mini22) vergleichbare Kanaltrennung aufgezeigt. Untersuchungen zur Intensitätsabhängigkeit für ausgewählte Elektroden ergab eine stärkere Kanaltrennung für geringe Reizintensitäten. Dieser Effekt zeigt sich auch bei der Normierung der Kanaltrennung auf die Reizintensität, um die Summation bei niedrigen Intensitäten auszuschließen.

Die Plausibilität der experimentellen Ergebnisse wird anhand von Modellbetrachtungen überprüft. Zusätzlich konnten im Modell Parameterveränderungen an einem CI-System vorgenommen werden, die zum jetzigen Zeitpunkt an den implantierten CI-Systemen nicht realisierbar sind. Auf diese Weise wurden weiterführende Untersuchungen zur Optimierung der Kanaltrennung durchgeführt.
Das Nervenzellenmodell nach Fitzhugh berücksichtigt wichtige physiologische Eigenschaften wie Schwellwert, Rheobase, Sättigung und Refraktärverhalten von Neuronen. Der Einsatz eines stochastischen Modell zeigt Vorteile gegenüber dem deterministischen Modell. Der Unterschied besteht im Vorhandensein einer spontanen Hintergrundaktivität ohne elektrische Stimulation, hierdurch weist das Zeitmuster der Spikes stärkere Parallelen mit Aktivitätskurven des Hörnerven auf.
Modelluntersuchungen der Neuronenaktivität in Abhängigkeit von der Reizintensität zeigten, daß Lautheitswachstum auf zwei verschiedenen Mechanismen beruht. Zum Einen kommt es zur Zunahme der Rate der Aktionspotentiale einer Nervenzelle bis zur 1:1 Ankopplung an die Stimulationsrate, zum Anderen findet eine räumliche Ausdehnung des Bereiches der Nervenzellen mit Schwellwertüberschreitung statt.
Zusammenfassend zeigte sich eine gute Übereinstimmung des räumlichen Nervenzellenmodells mit den experimentellen Befunden. Bei Doppelpulsstimulation mit minimalem zeitlichen Abstand fand sich eine Zunahme der Summationseigenschaften in Schwellennähe. Die Kanaltrennung weist eine Verbesserung mit zunehmenden Elektrodenabstand auf und erreicht bei 3-6 mm ein Plateau. Im Rahmen der Modelluntersuchungen konnten verschiedene Stimulationsmodi anhand eines einzelnen Datensatzes verglichen werden. In Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen konnte bei Suprathresholdstimulation eine bessere Kanaltrennung in den Modi common ground und monopolar im Vergleich zu bipolar+1 erzielt werden. Lediglich der experimentell nicht zu untersuchende Modus bipolar+0 zeigt eine ähnliche Kanaltrennung wie der Modus monopolar. Wird die Stimulusamplitude verringert, so kam es bei Elektrodenabständen von 1 - 3 mm zu einer besseren Separierung der aktivierten

Neuronenpopulationen und eine Zunahme der Kanaltrennung. Veränderungen der intracochleären Lage des Elektrodenträgers waren nur im Rahmen von Modellbetrachtungen möglich. Eine modiolusnahe Plazierung der Stimulationselektroden verbessert die Kanaltrennung bei Abnahme des Abstandes Hörnerv - Stimulationselektrode.

Charakteristik von elektrisch evozierten auditorischen Hirnstammpotentialen

Die Kurvenform der an Cochlea Implantat Trägern gemessenen elektrisch evozierten auditorischen Hirnstammpotentiale der vorliegenden Untersuchungen ist vergleichbar zu den Befunden anderer wissenschaftlicher Arbeiten: Messungen mit dem CI-System Nucleus CI22 (Abbas and Brown, 1991b; Allum et al., 1990; Hodges et al., 1994; Müller-Deile et al., 1994) oder an anderen Systemen (Abbas and Brown, 1991a; Gallego et al., 1997; Kasper et al., 1992) zeigen vergleichbare Ergebnisse der Kurvenformen der E-ABR. Auch die Kennlinien für Latenz und Amplitude der E-ABR als Funktion des Stimulationsstromes sind mit den Befunden anderer Arbeitsgruppen vergleichbar (Gallego et al., 1996; Robier et al., 1993). Die Kurvenform der E-ABR zeigt ebenso eine Übereinstimmung unabhängig vom verwendeten CI-System (MedEl C40 und C40+, Nucleus CI22). Es kann aufgrund der Ergebnisse davon ausgegangen werden, daß der verwendete Meßplatz reproduzierbare Ergebnisse liefert.

Die Latenzen der E-ABR bei maximal akzeptierter Lautheit wurden mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen (Abbas and Brown, 1991b; Kasper et al., 1992). Es konnten keine signifikanten Abweichungen festgestellt werden. Diese Übereinstimmung der eigenen Ergebnisse mit der Literatur kann als methodische Voraussetzung für weiterführende Messungen der E-ABR mit anderen Paradigmen angesehen werden.

Die von mehreren Autoren vertretene Meinung (Shallop, 1993; Kasper et al., 1992), Welle IV als eigenständiges lokales Maximum zu identifizieren und deren Latenz zu bestimmen, konnte durch die eigenen Messungen nicht bestätigt werden. Bei den hier untersuchten CI-Trägern ist in keinem Fall ein lokales Potentialmaximum zwischen Welle III und V aufgetreten. Bei diesem Phänomen sei auf die Sensitivität von Welle IV auf die initiale Phase des Stimulus im akustischen Fall verwiesen. Beginnt der Stimulus mit einer Druck- bzw. Sogphase, so kommt es zu einer Zunahme bzw. Abnahme der Amplitude der Welle IV (Kevanishvili and Aphonchenko, 1981). Dieser Mechanismus ist im elektrischen Fall nicht ausgeprägt und kann somit die Ursache für die geringe oder fehlende Ausprägung von Welle IV im E-ABR sein. Die Komponenten VI und VII fehlen im E-ABR völlig (von Specht et al., 1997). Die Laufzeiten des Schalls durch äußeres und mittleres Ohr, sowie der aktive Wanderwellenmechanismus im inneren Ohr tritt im Fall der direkten elektrischen Stimulation des Hörnerven nicht auf. Die Differenz der Latenzen von akustisch und elektrisch evozierten Potentialen von ca. $2ms$ ist auf das Fehlen dieser Weiterleitungmechanismen des Schalls zurückzuführen.

Methodik der Messung elektrisch evozierter auditorischer Hirnstammpotentiale

Die zeitgleiche Überlagerung von Signalanteil (E-ABR) im Zeitbereich 1 bis 5 ms nach Reizeinsatz und Stimulationsartefakt im Zeitbereich 0 bis ca. 4 ms führt bei der Ableitung der Bioaktivität von der Schädeloberfläche zu Veränderungen im Potentialverlauf, die bis zur Unkenntlichkeit der E-ABR-Messung reichen kann. Um die Störungen der Kurvenform durch den Stimulationsartefakt zu vermeiden, kann alternativ eine andere Komponente des evozierten Potentials mit größerer Latenz gemessen werden. Die elektrisch evozierten auditorischen mittellatenten Potentiale (E-MLR) (Kileny et al., 1994; Shallop, 1993, 1997) treten in einem Zeitfenster von ca. 20 bis 80 ms auf. Da der Stimulationsartefakt zu diesem Zeitpunkt abgeklungen ist, kommt es zu keiner Überlagerung des Signals durch die technische Störung. Die E-ABR weisen im Gegensatz zu den E-MLR einige Vorzüge auf, die sie für den klinischen Einsatz wertvoll erscheinen lassen. Dazu gehören hohe Reproduzierbarkeit, geringe intraindividuelle Variabilität und Vigilanzunabhängigkeit, außerdem ist die Reifung der entsprechenden Hörbahnen mit dem 2.-3. Lebensjahr weitgehend abgeschlossen (von Specht and Kraak, 1990). Als reproduzierbares und über längerer Zeit vergleichbares Kriterium zur Analyse der Funktion des Hirnstammes kann zudem auf die Langzeitstabilität von E-ABR verwiesen werden. In Untersuchungen von Brown et.al. (Brown et al., 1995) wurde gezeigt, daß sich die Nachweisschwelle der E-ABR, sowie die intensitätsabhängige Zunahme der Amplitude und Latenz über einen Zeitraum von 5 Jahren stabil verhalten.

Die Analyse der Reststörung von E-ABR zeigt, ebenso wie bei den ABR, ein konstantes Niveau der Reststörung über den gesamten Potentialverlauf. Eine Einschränkung stellt der Zeitbereich von Reizeinsatz des elektrischen Stimulus bis zu einer Zeit von ca. 0.8 ms dar (Werte beziehen sich auf den eigenen Meßplatz). In diesem Zeitbereich kommt es durch die Flankensteilheit des elektrischen Rechteckpulses und die Übersteuerung des Verstärkers mit der darauf folgenden Abklingfunktion zu Schwankungen der Reststörung zwischen null und dem mehrfachen der Reststörung des Prätriggerbereiches. Dies gilt nicht nur für kurze Abklingfunktion (< 1 ms) des Verstärkers, sondern ist auch für Zeiten > 1 ms zu beobachten. Diese Aussagen wurden im Rahmen der eigenen Untersuchungen für Stimuli mit einer Pulsbreite von 40 μs ermittelt, bei größeren Pulsbreiten sind die zeitlichen Relationen neu zu bestimmen.

Die Unabhängigkeit von auditorischer Antwort und Stimulationsartefakt stellt die Basis für den Einsatz einer off-line Reduktion des Stimulusartefaktes durch Subtraktion einer Fitting-Funktion dar. Es wurden gute Ergebnisse mit dem einfachen Ansatz einer Exponential-Funktion erzielt. Ebenso können sigmoide Funktionen wie die Logistische oder die Boltzmann-Funktion verwendet werden. Durch die off-line Reduktion des Stimulusartefaktes wird die Bestimmung der Latenzen von Welle II, III und V bei E-ABR Messungen mit großer Abklingfunktion des Stimulationsartefakt möglich. Die Bestimmung der Amplitude von Welle II und III ist jedoch

problematisch.
Die Methode der Artefaktreduktion durch wechselnde Polarität des Stimulus ist aus der Literatur bekannt (Almqvist et al., 1993). Die Analyse der E-ABR im Bereich des Stimulationsartefaktes zeigt aber die Grenzen dieses Verfahrens. Die vollständige Reduktion des Stimulusartefaktes soll nicht zu einer Überinterpretation der E-ABR verleiten. Die Potentialkomponenten mit einer Latenz $< 0.8\ ms$ weisen in den eigenen Untersuchungen eine geringere Amplitude als die Reststörung in diesem Zeitbereich auf.

Alternative Untersuchungsverfahren zur elektrischen Stimulation des auditiven Systems

In Tierversuchen kann mittels invasiver Methoden die Reaktion des Hörnerven und nachgeordneter Strukturen auf elektrische Stimulationsmuster in der Cochlea untersucht werden. Diese Experimente erlauben Aussagen über die grundsätzlichen Grenzen einer elektrischen Stimulation des Hörnerven (Brown and Abbas, 1990; Hartmann and Klinke, 1995; Kral et al., 1998; Stypolkowski et al., 1984). Allerdings erlauben Tierversuche nur in eingeschränktem Maße Aussagen über die subjektive Wahrnehmung der elektrischen Stimuli. Die Untersuchungen an Patienten mit einem CI ermöglichen die Korrelation von subjektiven Wahrnehmungsgrößen und elektrophysiologischen Meßwerten. Es können z.B. relativ genaue Angaben über Lautheit und Tonhöhe gemacht werden.
Psychoakustische Tests wie Lautheitsskalierungen und Lautheitsausgleich sind ein etabliertes Verfahren, um den Einsatz des CI zu optimieren (Müller-Deile et al., 1994; Shannon, 1993). In klinischen Situationen erzielen diese Verfahren jedoch nicht immer den gewünschten Erfolg. Dies betrifft insbesondere kleine Kinder und mehrfach geschädigte Menschen. Bei Patienten, die von Geburt an eine hochgradige an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit aufweisen, kommt nach Cochlea Implantat Versorgung erschwerend hinzu, daß diese Patienten mit einer völlig neuen Sinnesmodalität konfrontiert werden. Wie die Hörgeräteanpassung bei kleinen Kindern sich zunehmend auf objektive auditive Verfahren stützt (ABR, frequenzspezifische ABR, OAE), so haben objektive Verfahren auch zunehmend Einzug in die Programmierung der CI-Systeme gehalten. Als Verfahren werden dabei vornehmlich die E-ABR und der elektrisch evozierte Stapediusreflex (Müller-Deile et al., 1994; Stephan and Welz-Müller, 1994) eingesetzt. Mit diesen Verfahren ist es möglich, Schätzwerte für die Programmierung der Werte für THL und MCL zu erhalten.
Psychoakustische Verfahren stellen hohe Testanforderungen an die CI-Träger. Sie müssen in der Lage zu differenzierter Beurteilung auditiver Stimuli sein. Aus diesem Grunde kommen für diese Untersuchungen hauptsächlich postlingual ertaubte Patienten mit akustischer Vorerfahrung in Frage. Die weiterführenden Untersuchungen zur Kanaltrennung hat nicht nur

für Patienten, die ohnehin einen hohen Nutzen aus der Hörprothese ziehen, eine Bedeutung. Gerade für kleine Kinder und Patienten ohne akustische Vorerfahrung sind diese Fragen von Bedeutung. Sie stellen z.Z. und in Zukunft zudem die zahlenmäßig größte Patientengruppe dar, weil der Zeitpunkt der Erstdiagnose von hochgradigen Schwerhörigkeiten und die nachfolgende CI-Versorgung zu einem immer früheren Zeitpunkt der Kindheitsentwicklung stattfindet. Für sie sind die Möglichkeiten der Bestimmung der Kanaltrennung mittels psychoakustischer Verfahren sehr eingegrenzt und scheitern oftmals an der geringen Zuverlässigkeit der Messungen. Um das Phänomen der Kanaltrennung bei nichtsimultaner Stimulation zu untersuchen wird die Vorwärts-Maskierung genutzt (Lim et al., 1989). Es kann der Überlappungsgrad der Neuronen abgeschätzt werden. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß der Grad der Kanaltrennung bei Zunahme der Stimulationsintensität abnimmt. Dies ist in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen zur Intensitätsabhängigkeit der Kanaltrennung. In der vorliegenden Arbeit werden zur Untersuchung der Kanaltrennung elektrophysiologische Verfahren eingesetzt, da diese Untersuchungen unproblematisch auf nichtinvasivem Wege mit Kindern durchführbar sind. Dies eröffnet die Möglichkeit, Untersuchungen an postlingual ertaubten Erwachsenen wie auch an prälingual tauben Kindern durchzuführen.

Vergleich der E-ABR mit anderen elektrophysiologischen Meßverfahren

In jüngster Zeit hat die Messung des elektrisch evozierten Compound Actionpotential (E-CAP) (Gantz et al., 1994) an Bedeutung gewonnen. Bei diesem Verfahren wird durch die Nahfeldableitung der Bioaktivität mittels einer intracochleären Elektrode des Elektrodenträgers des CI ein besseres SNR der aufgezeichneten Bioaktivität erreicht. Das CI-System CI24 der Firma Cochlear AG eröffnet seit 1997 die Möglichkeit das E-CAP mittels eines Back-Telemetry Systems (NRT - neural response telemetry) (Carter et al., 1995) zu messen. Dieses Verfahren hat gegenüber den E-ABR einige Vorteile: es benötigt geringe Mittelungszahlen (50-200 Sweeps), ist unanfällig gegenüber äußeren elektrischen Störungen und es ist kein zusätzlicher Hardwareaufwand außer der Anpaßeinheit erforderlich. Allerdings ist dieses Verfahren auch mit Problemen behaftet: nur bei ca. 90 % der CI-Träger sind NRT Messungen nachweisbar, die Nachweisschwelle der NRT korreliert besser mit dem MCL als mit dem THL, außerdem sind die NRT oftmals erst bei großer Lautstärke vorhanden (Müller-Deile, 1998). Die NRT-Messungen kommen in der vorliegenden Arbeit nicht zum Einsatz. Zum Einen sind die NRT als klinisch einsetzbares Verfahren erst seit 1998 verfügbar. Zum anderen gibt es bei der Untersuchung der Kanaltrennung mittels NRT methodische Probleme. Wird der Abstand zwischen Aufzeichnungselektrode und Stimulationselektrode variiert, so verringert sich die Amplitude der NRT-Kurve. Selbst bei konstantem räumlichen Abstand der Elektroden sind die

Ergebnisse nur bedingt vergleichbar (Abbas, 1997). Somit ist dieses Verfahren für die Messung eines Paradigmas zur Kanaltrennung mit Stimulation verschiedener Elektroden bzw. zweier unterschiedlicher Elektroden nacheinander weniger geeignet. Hier haben die E-ABR durch die Fernfeldableitung von der Kopfoberfläche den Vorteil der Vergleichbarkeit von Amplituden der E-ABR-Kurven.

Refraktäreigenschaften

Es wurden die Refraktäreigenschaften bei elektrischer Stimulation des Hörnerven durch ladungsausgeglichene biphasische Stimulationspulse quantifiziert. Dabei wurde ein aus der Literatur bekanntes Doppelpuls-Paradigma eingesetzt (Stypolkowski et al., 1984). Die Refraktäreigenschaften des Hörnerven wurden am Menschen bisher bis zu einem minimalen Pulsabstand von 300 μs mittels intraoperativer E-CAP (Brown et al., 1990), NRT (Abbas and Brown, 2000; Brown et al., 1998) und E-ABR (Kasper et al., 1992) untersucht. In den eigenen Messungen konnten die Ergebnisse des Refraktärverhaltens des Hörnerven auf elektrische Stimulation bei weit überschwelliger Versuchsdurchführung nachvollzogen werden. Es sind jedoch keine Ergebnisse bekannt, die die zeitlichen Interaktionen quasi-simultaner Stimulation beleuchten. Die vorliegenden Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit den Effekten hochratiger Stimulationsstrategien auf die E-ABR. Moderne CI-Systeme realisieren minimale Pulsabstände von wenigen μs, diese sind damit wesentlich kleiner als die Refraktärzeit des Hörnerven. Der Einsatz des CI-Systeme MedEl C40 bzw. C40+ erlaubt bei CI-Patienten die Untersuchung der Refraktäreigenschaften bei Pulsabständen von wenigen μs.

Bei überschwelliger Reizdarbietung stimmen die Ergebnisse der Normierten Amplitude bei den Pulsabständen 2, 100 und 300 μs tendenziell mit den Ergebnissen von Untersuchungen des Refraktärverhaltens an Tieren überein (Stypolkowski et al., 1984). Bei diesen geringen Pulsabständen kommt es zu einer Zunahme der NA gegenüber der Werte bei Pulsabständen von $t_{PA} = 500\mu s$. Ausgehend von diesen Resultaten kann die Interaktion zweier Stimulationspulse an einer Elektrode in Abhängigkeit vom Pulsabstand in zwei Phasen eingeteilt werden: eine summierende (0 bis ca. 300 μs) und eine refraktäre Phase (ca. 0.3 bis ca. 4.0 ms).

Untersuchungen der Refraktäreigenschaften des Hörnerven bei elektrischer Stimulation erfolgten bisher durchgehend bei überschwelliger Anregung (Abbas and Brown, 1991b; Gantz et al., 1994; Kasper et al., 1992). Brill (Brill, 1998) konnte nachweisen, daß ein Großteil der CI-Stimulation im alltäglichen Gebrauch im schwellennahen Bereich erfolgt. Abbas (Abbas, 1997) regte nachdrücklich schwellennahe Untersuchungen an. Untersuchungen mit geringer Reizamplitude sollen zu einem besseren Verständnis der Reizsynchronisation bei schwellennahen Stimuli führen. Abbas und Brown (Abbas and Brown, 1991b) fanden keine

Veränderungen der Refraktäreigenschaften bei Verringerung der Reizintensität. Hier liegt die Vermutung nahe, daß die Messungen nicht sensitiv genug waren und weit oberhalb der individuellen Wahrnehmungssschwelle stimuliert wurde. Als ein Verfahren zur Untersuchung der Intensitätsabhängigkeit der Refraktäreigenschaften schlägt Abbas (Abbas, 1997) die Messung von E-CAP mittels des nichtinvasiven Einsatzes der NRT vor. Es ist jedoch zu vermuten, daß dieses Verfahren sich nicht für die Untersuchung dieses Phänomens eignet, da die Nachweisschwelle bei den meisten Patienten mit dem 50 %-Wert des Dynamikbereiches korreliert und somit schwellennahe Messungen nur in Ausnahmefällen möglich sind (Müller-Deile, 1998).

Die Veränderungen des Refraktärverhaltens bei Verringerung des Stimulationsstromes stimmen qualitativ mit den von Stypolkowski und van den Honert (Stypolkowski et al., 1984) an Tieren gewonnenen Ergebnissen überein: bei Abnahme des Stimulationsstromes erfolgt eine Refraktärverlängerung und bei minimalen Pulsabständen eine Vergrößerung der Amplitude der E-ABR. Des weiteren beobachteten sie einen lokales Maximum in der Refraktärfunktion bei ca. 1 ms. Dieses nicht monotone Verhalten konnte in den eigenen Untersuchungen nicht gefunden werden. Von Finley (Finley et al., 1997) konnten die Verlängerung der Refraktärzeit bei geringen Stimulusintensitäten bei CI-Trägern bestätigt werden.

Der Effekt der Zunahme der Normierten Amplitude bei minimalen Pulsabständen steht im Gegensatz zur Annahme, daß der Masker-Puls alle Neurone in den refraktären Zustand versetzt. Hier tritt sogar der umgekehrte Fall der Zunahme der Normierten Amplitude auf. Dieser Summationseffekt wird auch bei psychophysischen Untersuchungen beobachtet (McKay et al., 1995). Für dieses Phänomen sind zwei Erklärungen denkbar: zeitliche Lautheitsintegration bei kleinen Pulsabständen oder ein neuronaler exzitatorischer Effekt - der erste Puls regt eine Anzahl an Neuronen an, die jedoch erst als Antwort auf den Zweiten feuern (Jayakar, 1993; McKay et al., 1995).

Kanaltrennung

Zur Untersuchung der Kanaltrennung wurde ein Meßprinzip aufgegriffen, wie es zur Quantifizierung der binauralen Interaktion des Hörsystems auf der Basis von Messungen der ABR eingesetzt wird (Kevanishvili et al., 1988). Dabei werden beide Ohren nacheinander mit Klickreizen stimuliert und jeweils das evozierte Potential gemessen. Die Amplitude der Wellen der beiden Kurven wird anschließend mit der Antwort auf die gleichzeitige Stimulation beider Ohren verglichen. Diese Methode wurde auch zur Untersuchung der binauralen Verschaltung bei CI-Trägern mit beidseitiger Implantatversorgung angewendet (Kasper et al., 1992).

Für die Untersuchungen zur Kanaltrennung wurde ebenfalls ein Doppelpulsstimulationspara-

digma eingesetzt und mittels elektrophysiologischer Verfahren die Reaktionen des Hirnstammes aufgezeichnet. Im vorliegenden Fall war dies die einseitige aufeinanderfolgende Stimulation räumlich getrennter Elektroden in der Cochlea. Es wird nicht direkt die Wechselwirkung zweier räumlich getrennter sequentieller Stimulationspulse in der Cochlea gemessen, sondern die Reaktionen des auditorischen Hirnstammes und deren Grad der Überlappung bestimmt. Die Neuronen reagieren in unterschiedlichem Maß auf die elektrische Anregung benachbarter Elektroden und lassen Rückschlüsse auf den Grad der Unabhängigkeit der verschiedenen Stimulationskanäle eines CI zu. Auf diesem indirekten aber physiologisch relevanten Weg wurde der Grad der Kanaltrennung abgeschätzt.

Wird eine Neuronen Population des auditorischen Hirnstammes elektrisch stimuliert, so korreliert die Amplitude der Welle V mit der Anzahl der stimulierten Hörnervenfasern (Hall, 1990). Die Stimulation einer Elektrode mit einem Stimulationspuls im oberen Teil des Dynamikbereiches führt zu einer Anregung annähernd aller Nervenzellen in der mittelbaren Umgebung dieser Elektrode. Wird innerhalb der Refraktärzeit ein zweiter Stimulationspuls mit gleicher Amplitude an derselben Elektrode appliziert, so sind zu diesem Zeitpunkt die Neuronen refraktär. Es können keine weiteren Aktionspotentiale ausgelöst werden. Dies kann auch durch die vorliegenden Untersuchungen belegt werden. Die Einzel- bzw. Doppelpulsstimulation einer Elektrode rufen übereinstimmende Hirnstammpotentiale hervor. Es kommt zu keiner Veränderung der Kurvenform, die Amplituden von Einzel- und Doppelpulsstimulation sind annähernd gleich groß.

Die Untersuchung zur Kanaltrennung nach dem oben beschriebenen Doppelpulsparadigma konnte bei allen an der Studie teilnehmenden CI-Trägern erfolgreich durchgeführt werden. Die Messungen der E-ABR und die daraus gewonnenen AV wiesen jedoch große interindividuelle Variabilität auf. Dies wird ebenfalls von anderen Autoren bei der Durchführung elektrophysiologischer Untersuchungen an CI-Trägern berichtet (Abbas and Brown, 1991a; Brown et al., 1990; Kasper et al., 1992). In diesem Zusammenhang sei darauf verwiesen, daß u.a. die Ätiologie der CI-Träger völlig verschieden ist.

Durch den Einsatz des Doppelpulsparadigma zur Untersuchung der Kanaltrennung konnte bei Doppelpuls-Stimulation an der gleichen Elektrode das Ergebnis der Refraktäruntersuchungen bestätigt werden: alle CI-Träger wiesen ein AV von 0.48 bis 0.58 auf. Bei den Untersuchung zur Kanaltrennung wurde überschwellig stimuliert, um intensitätsabhängige Integrationseigenschaften der E-ABR bei Doppelpulsstimulation so gering wie möglich zu halten (vergl. Abb. 4.4). Zum Einen hätte es zu einer größeren Streuung der Meßwerte bei einem Elektrodenabstand von 0 mm geführt, zum Anderen käme es zu einer Überlagerung der Einflüsse von Integration und Kanaltrennung.

Im Rahmen dieser Versuchsreihe wurden alle Stimuli (gemessen für die Einzelpuls-Stimulation)

im überschwelligen Bereich bei der Lautheit KU 25 des Würzburger Hörfeldes angeboten. Bei Elektrodenabständen größer als 4 mm kam es bei der Doppelpuls-Stimulation zu einer deutlichen Zunahme der Lautheit, der von den CI-Trägern teilweise sogar als unangenehm empfunden wurde. In diesen Fällen mußte die Messung abgebrochen werden. Dies erklärt die geringe Anzahl an Meßpunkten bei einigen CI-Trägern. Bei Fortsetzung der Messungen bei geringeren Lautheiten kam es dann zum Einen oftmals zu zeitlichen Problemen aufgrund der langen Untersuchungsdauer. Zum Anderen nahm das AV bei einem Elektrodenabstand von 0 mm deutlich zu und erreichte Werte > 0.58. Nach der im Kap. 4.1 (Refraktäreigenschaften) beschriebenen Abhängigkeit der Normierten Amplitude vom Stimulationsstromes würden sich in diesen Fällen der Einfluß von Elektrodenabstand und Lautheitseinfluß auf die Kanaltrennung überlagern. Diese Messungen wurden deshalb von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.
Alle untersuchten CI-Träger zeigen bis zu einem Elektrodenabstand von 4 mm eine stete Zunahme des AV. Dies kann als zunehmende Entkoppelung der erregten Neuronen interpretiert werden. Das AV erreicht jedoch nie einen Wert von 1.0. Es wird ab einem Elektrodenabstand von 4 bis ca. 6 mm keine weitere Zunahme des AV beobachtet, sondern es mündet in einen Plateaubereich. Bei diesem Abstand wird die maximale Entkoppelung der beiden stimulierenden Elektroden erreicht. Diese Plateaubildung bei einem Elektrodenabstand von $x_{EA} \geq 4mm$ legt die Annahme nahe, daß ein großer räumlicher Bereich der Nervenfasern synchron stimuliert wird. Diese Aussage wird auch durch Messung der Nervenaktionspotentiale in Tieruntersuchungen bestätigt (Hartmann et al., 1990).
Die Parameter Reizintensität und Stimulationsmodus haben direkten Einfluß auf eine Vielzahl von Wahrnehmungsgrößen: die Lautheit, die Wahrnehmungsschwelle und den Dynamikbereich (von Specht et al., 1997), das Tonhöhen-Empfinden (Busby et al., 1994) und die Elektrodenunterscheidbarkeit (Pfingst et al., 1996). In einer Studie quantifizierte Brill (Brill, 1998) die Häufigkeit der Reizintensitäten, wie sie bei der Umsetzung des akustischen Eingangssignals in die elektrischen Stimulationspulse auftreten. Er nutzte dafür sprachsimuliertes Rauschen und konnte nachweisen, daß ein Großteil der Stimulationspulse im unteren Drittel des Dynamikbereiches erfolgt. Die Kenntnis über die Prinzipien der Kanaltrennung bei geringen Reizintensitäten ist daher von erheblicher Bedeutung.
In den Untersuchungen des Einfluß der Reizintensität auf die Kanaltrennung bei einem Elektrodenabstand von 0 mm wurden die gleichen Stimulationsbedingungen wie zur Untersuchung der Integrationseigenschaften bei Doppelpulsstimulation mit minimalem Pulsabstand eingesetzt. Diese Messungen bestätigen die dort gewonnenen Ergebnisse: bei Abnahme der Reizintensität kommt es zu einer Zunahme des AV. Die Zunahme des AV kann ebenso bei Vergrößerung des Elektrodenabstandes beobachtet werden. Bei Elektrodenabständen $d_{EA} > 0mm$ nimmt das AV um größere Beträge zu als bei $d_{EA} = 0mm$. Dieses Ergebnis kann als Verbesserung der

Kanaltrennung bei Abnahme der Reizintensität interpretiert werden. Die Ursache ist in der Überlagerung von zwei Effekten zu suchen: Integration und Kanaltrennung. Auf der einen Seite verursacht die Verringerung der Reizintensität eine Verkleinerung des räumlichen Gebietes von angeregten Neuronen. Auf der anderen Seite ist bei geringeren Stimulationsströmen die Synchronisation der Nervenfasern nicht so hoch (vergl. Kap. 4.1) - vom ersten Stimulationspuls werden nicht alle Nervenfasern im Umfeld der Elektrode angeregt. So können durch den 2. Stimulationspuls zusätzliche Neuronen stimuliert werden, die sich bei höheren Reizintensitäten im Überlappungsbereich beider Elektroden befinden.

In Kap. 3 zeigt die Input-Output Funktion von E-ABR Messungen eine Latenzverlängerung der Wellen III und V bei Abnahme der Reizintensität. Diese Tendenz kann gleichermaßen für die Einzel- bzw. Doppelpulsstimulation nachgewiesen werden. Ebenso ist die Latenzverkürzung der Welle V im Vergleich einer apikalen Elektrode mit einer basal liegenden Elektrode im Einklang mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (Allum et al., 1990; Gallego et al., 1996; Kasper et al., 1992). Von Gallego et al. (Gallego et al., 1996) wurden Latenzverkürzungen von 200 μs bei Veränderung der Stimulationselektrode in apikale Richtung angegeben, wobei die Stimulation bei maximal tolerierter Lautheit erfolgte.

Während einer Messung von evozierten Potentialen kann es zu sprunghaften intrasessionellen Änderungen der Spontanaktivität kommen (Mühler, 1997). Daraus können verschiedene Werte der Reststörung für die Einzel- bzw. Doppelpulsstimulation resultieren; die Vergleichbarkeit der drei Meßkurven wird dadurch eingeschränkt. In den eigenen Messungen wurden die von den drei verschiedenen Stimuli ausgelösten E-ABR Kurven nicht separat gemessen. Sie werden zu einer Stimulussequenz aus einem Doppelpuls und zwei Einzelpuls kombiniert, d.h. sie werden nacheinander abwechselnd angeboten. Die Grenzfrequenz des analogen Hochpaßfilters des EEG-Verstärkers beträgt $f_g = 10Hz$. Um die Reststörung bei der Amplitudenmessung bei der off-line Auswertung zu verringern, wurde eine digitale Filterung der Bioaktivität (FIR Filter, $f_g = 100\ Hz$, 201 Stützstellen) durchgeführt (Mauer, 1993). Der Fehler der Amplitude konnte dadurch wesentlich verringert werden. Dieses Verfahren erwies sich in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten (Mühler, 1997) leistungsfähiger als die Artefaktunterdrückung mittels Amplitudenschranke.

Ein begrenzender Faktor bei der Durchführung der Untersuchungen war der hohe zeitliche Aufwand. Um nur einen Wert für das AV zu erhalten war die Aufzeichnung von mindestens 6000 Sweeps notwendig. Im Laufe der Untersuchungen konnte durch eine Modifizierung des Research Interface (s. Abb. 3.3) eine größere Zahl an Stimulationspulsen parallel angeboten werden. Das in Abb. 3.13 aufgeführte Schema der sequentiellen Stimulation der Einzelpulse und Doppelpulse für einen festen Elektrodenabstand wurde in der Weise ergänzt, daß nunmehr die Messung für mehrere Elektrodenabstände gleichzeitig erfolgte. Damit wird die Messung des

E-ABR der Einzelpuls-Stimulation an der Referenzelektrode (EP1) nicht mehrfach wiederholt. Die Meßzeit konnte um ca. 1/3 der bisher benötigten Zeit verkürzt werden.

Modellrechnungen zur elektrischen Stimulation des Hörnerven

Das vorgestellte räumliche Nervenzellenmodell besteht aus zwei Teilmodellen. Das erste dient der Abschätzung der Anregungsfunktion innerhalb der Cochlea und das zweite nutzt diese Feldverteilung zur Simulation der ortsabhängigen neuronalen Reaktionen als Antwort auf die äußere Anregung. Die Erweiterung des Einzel-Nervenzellenmodell auf eine räumliche Nervenzellenpopulationen macht die Simulation der Kanaltrennung bei elektrischer pulsatiler Stimulation der Cochlea möglich.

Es gibt eine Reihe von Ansätzen, die elektrische Stimulation der Cochlea zu modellieren und Aufschluß über physiologische Mechanismen zur weiteren Verbesserung der CI-Systeme zu bekommen. Sie reichen von der Berechnung der Stromausbreitung der Cochlea über Modelle einzelner Nervenzellen bis hin zu integrierten räumlichen Modellen, die die neuronale Reaktion des Hörnerven anhand von Potentialverteilungen in der Cochlea abschätzen.

Die Stromausbreitung kann in einfacher Form durch die analytische Abschätzung der Stromausbreitung von Punktquellen in einem unendlich ausgedehnten, isotropen und homogenen Medium gewonnen werden. Dieser Ansatz wurde in der vorliegenden Arbeit gewählt, wie auch bei van Immerseel (van Immerseel et al., 2000). Finite-Elemente- (Finley et al., 1989) oder Boundary Element-Modelle (Briaire und Frijns, in press; Frijns et al., 1995) eröffnen die Möglichkeit der genauen Beschreibung der elektrischen Verhältnisse in der Cochlea unter Berücksichtigung der anatomischen Strukturen. Eine Vereinfachung dieses rechenintensiven Ansatzes stellt ein Lumped-Parameter Modell (Jolly et al., 1996; Kral et al., 1998) dar, wobei die Genauigkeit dieses Ansatzes im Vergleich zur Finite-Element Methode geringer ist. Eine Zusammenstellung der elektrischen Eigenschaften der unterschiedlichen cochleären Gewebestrukturen, wie sie in den Modellrechnungen zur Stromausbreitung in der Cochlea genutzt werden, findet sich u.a. bei Finley (Finley et al., 1989).

Die Darstellung der berechneten intracochleären Feldverteilungen in verschiedenen Stimulationsmodi stimmt prinzipiell mit den Modellrechnungen anderer Arbeitsgruppen überein. Von Jolly et al. (Jolly et al., 1996) wurde die Potentialverteilung in den Stimulationsmodi monopolar, bipolar und QP in einem Tank mit einer salzhaltigen Lösung bzw. in der Cochlea eines Meerschweinchens gemessen. Die Stimulation erfolgte über ein longitudinales Elektrodenarray mit einem Elektrodenabstand von je 0,5 mm. Für die Messung des erzeugten elektrischen Feldes kam eine separate Elektrode zum Einsatz. Es kann eine gute Übereinstimmung der experimentell bestimmten Feldverteilung mit den Feldberechnungen, die als Basis der

Anregungsfunktion des vorgestellten Nervenzellenmodells dienten, festgestellt werden (Jolly et al., 1996; Kral et al., 1998).

Von Briaire (Briaire und Frijns, in press) wurde gezeigt, daß der Strom im Stimulationsmodus monopolar im Nahfeld um die stimulierende Elektrode durch eine Funktion der Form $J \sim R^{-2}$ beschrieben werden kann. Im Fernfeld ab $0,2mm$ nimmt der Strom exponentiell ab. Es wurden jedoch nur Aussagen zum Stimulationsmodus monopolar gemacht, ein Vergleich mit bipolar und common ground ist nicht angegeben. Desweiteren konnte er zeigen, daß es zu einer Feldstreckung durch die elektrisch leitende Flüssigkeit in der Cochlea kommt, so daß die Scala tympani in erster Näherung um die Stimulationselektrode als eindimensional ausgedehnt angesehen werden kann (Briaire and Frijns, 2000). Dies stützt die eigene Modellannahme in erster Näherung, nach der die Cochlea als längsausgedehnt angenommen wird. In den Modellrechnungen werden räumliche Entfernungen von bis zu 16 mm in der Cochlea betrachtet, hier sind diese Grundannahmen jedoch sicher nicht mehr erfüllt.

Die Berechnung des Antwortverhalten einer Nervenzelle auf äußere Anregung erbrachte mit Fitzhugh (Fitzhugh, 1961) und Hochmair et al. (Hochmair et al., 1984) übereinstimmende Ergebnisse: die Darstellung im Phasenraum ist mit Abb. 3.16 vergleichbar und die Spikes weisen ein ähnliches Zeitmuster auf. Um das Nervenzellenmodell nach Fitzhugh für die eigenen Berechnungen einzusetzen, war zuerst eine genaue Parametrisierung anhand bekannter physiologischer Zusammenhänge notwendig. Es wurde ein Bezug von X zu einer Zeitbasis anhand des Refraktärverhaltens und ein Bezug der Anregungsfunktion zum Stimulationsstrom anhand der Intensitäts-Pulsbreite-Funktion gefunden.

Das vorgestellte Nervenzellenmodell weist in mehreren Ergebnissen Parallelen zu elektrophysiologischen Eigenschaften auf. Grundlegende nichtlineare Eigenschaften von biologischen Systemen stellen Schwellwerte und Refraktäreigenschaften dar. Bei unterschwelligen Werten der Anregungsfunktion wird eine konstante Spikerate ausgelöst, die nicht intensitätsabhängig ist. Die unterschwellige Spikeauslösung im SM wird durch das Einbringen eines Rauschprozesses in die Anregungsfunktion erzielt (Hochmair et al., 1984; Motz and Rattay, 1986). Im Fall des DM kann keine unterschwellige Spikeauslösung beobachtet werden. Das DM spiegelt den Sachverhalt der Spontanaktivität der Hörnervenfasern wieder (Ruggero, 1992). Erst das Überschreiten eines Schwellwertes ruft ein monotones Wachstum der Spikeanzahl bis zum Sättigungszustand hervor (Ruggero, 1992).

Bei Überschreiten des Schwellwertes ändert sich das Koppelungsverhalten der Spikes an die Anregungsfunktion. Unterhalb der Schwelle werden Spikes stochastisch zu beliebigen Zeitpunkten ausgelöst, dagegen kommt es bei überschwelligen Werten $I_{Stim} > I_{THL}$ zu einer Phasenkopplung der Spikes an den zeitlichen Verlauf von RF. Diese starre Kopplung der Spikes an den Reiz ist im Fall der elektrischen Stimulation von Nervenzellen stärker ausgeprägt

als bei akustischer Stimulation und wird als Hypersynchronisation bezeichnet (Klinke and Hartmann, 1997). Die Zunahme der Anregungsfunktion führt zu einem stetigen Ansteigen der ausgelösten Spikes bis letztendlich die Sättigung erreicht wird. Dabei wird maximal ein Spike je Anregungspuls generiert. Während ein Spike ausgelöst wurde, kann für eine Zeit von $t \approx 400\mu s$ kein zweiter Spike ausgelöst werden. Dies ist im Vergleich mit FITZHUGH (siehe Abb. 3.16) als absolute Refrakärphase anzusehen. Von $t = 400\mu s$ bis $t = 700\mu s$ ist die Auslösung von Spikes eingeschränkt, was als relative Refraktärphase betrachtet werden kann.
Wir finden im vorliegenden Stochastischen Modell den Grenzwerte THL und einen Wert maximaler Spikegenerierung (SAT). Der Bereich zwischen diesen Grenzen kann als Dynamikbereich eines Neurons interpretiert werden. Der Dynamikbereich einer einzelnen Nervenzelle liegt für Anregungsfunktionen ohne Rauschen ($I_{MR} = 0\mu A$) bei ca. 8 dB. Durch die Ergänzung der Anregungsfunktion um eine stochastische Komponente ($I_{MR} = 15\mu A$) kann Einfluß auf den Schwellwert und den Dynamikbereich genommen werden (Motz and Rattay, 1986). Es wird ein Dynamikbereich von 10 dB erzielt, dieses ist größer als die gemessenen Dynamikbreite einzelner Neuronen in tierexperimentellen Befunden bei pulsatiler und hochfrequenter sinusförmiger Anregung, die in der Größenordnung von 3 dB liegt (Hartmann et al., 1984).
Die Verschaltung der beiden Komponenten zur Stromausbreitung und zur Beschreibung der neuronalen Aktivität zu einem räumlichen Nervenzellenmodell der elektrisch stimulierten Cochlea ist die Grundlage der Simulation der experimentellen Befunde.
Das vorgestellte Modell weist einige Vereinfachungen auf. Alle Nervenzellen sind mit dem gleichen Abständen aufgereiht und besitzen dieselbe räumliche Orientierung. Es wird davon ausgegangen, daß keine Schädigung der überlebenden Nervenzellen besteht und die Nervenzellen in der Cochlea homogen verteilt sind. Die Cochlea wird vereinfachend nur in ihrer Längsausdehnung betrachtet. Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Windungen der Cochlea und die Überlappung von stimulierten Regionen im Modiolus werden vernachlässigt. Der Ansatz eines dreidimensionalen volumenleitenden Modells wird u.a. von FRIJNS (Frijns et al., 1995, 1996; Briaire und Frijns, in press) gemacht. Er zeigt, daß der Unterschied zu einem dreidimensionalen Cochleamodell insbesondere bei hohen Stimulationsintensitäten wirksam wird. Die Schwellwerte THL und SAT sind für jede Nervenzelle gleich, wogegen sie in der Realität unterschiedliche Werte aufweisen (Kral et al., 1998). Diese Tatsache führt dazu, daß der Dynamikbereich breiter wird. Betrachtungen zu Schädigungen auf cochleärer Ebene (z.B. Ossifizierung der Cochlea, mechanische Schädigung durch den Elektrodenträger) sind mit diesem Modell kaum möglich, da das Modell der Stromausbreitung in der Cochlea von homogenen Verhältnissen ausgeht.
Für die Auswertung der Simulationsrechnungen mit dem Nervenzellenmodell wurde die Anzahl der ausgelösten Spikes als adequates Korrelat zur Bestimmung der Amplitude der

E-ABR Messungen eingesetzt (Frijns et al., 1996). In Analogie zum AV der elektrophysiologischen Messungen wird das Spikeverhältnis als Maßzahl zur Abschätzung der Kanaltrennung eingeführt. Das Spikeverhältnis weist bei Doppelpuls-Stimulation an einer festen Elektrode wie das AV ebenfalls einen Wert von $SV \approx 0.5$ auf. Die Zunahme des Spikeverhältnis bei Vergrößerung des Elektrodenabstandes kann als zunehmende Entkopplung der stimulierten Areale angesehen werden. Einen tieferen Einblick in die Art der Überlappung der stimulierten Bereiche ermöglicht die Betrachtung der neuronalen Aktivierungsfunktion für Einzelpuls- und Doppelpuls-Stimulation. Sie zeigen, daß die Vergrößerung des Elektrodenabstandes der stimulierten Elektroden erst ab 2 mm zu einer graduellen Aufspaltung der angeregten Nervenzellpopulationen führt. Bei einem Elektrodenabstand von 4 mm wird bei monopolarer Stimulation ein Wert von $SV = 0.88$ erzielt, der in eine leicht ansteigende Plateauphase bei weiterer Vergrößerung des Elektrodenabstandes mündet. Es konnte eine gute Übereinstimmung von experimentellen Ergebnissen und Simulationsrechnungen festgestellt werden. Die zunehmende Entkopplung und die anschließende Plateauphase ist ebenso in den experimentellen Resultaten zu finden. Die Breite eines unabhängigen Kanals in der Cochlea von 4 mm im Stimulationsmodus monopolar liegt in der gleichen Größenordnung wie die elektrophysiologischen Ergebnisse der Kanaltrennung von $4 - 6mm$.

In den eingesetzten Implantatsystemen war die Wahl der Stimulationsmodi bipolar+x, common ground und monopolar möglich. Es wurde in den Experimenten eine deutlich bessere Kanaltrennung in den Modi common ground und monopolar im Vergleich zu bipolar+1 beobachtet. Als Einschränkung muß man berücksichtigen, daß die Unterscheidung von bipolar+1 und common ground zum Modus monopolar nur im interindividuellen Vergleich möglich waren. Dies hat seine Ursache darin, daß das System Nucleus CI22 die Modi bipolar+x und common ground implementiert hat, wogegen die MedEl Systeme C40 und C40+ ausschließlich den Modus monopolar nutzen. Der Vergleich der Stimulationsmodi common ground und bipolar+1 konnte durch psychophysische Untersuchungen gestützt werden. Der Einsatz eines 2-AFC Paradigma zur Bestimmung der Elektrodenunterscheidbarkeit wurde unter vergleichbaren zeitlichen Stimulationsbedingungen gewonnen: der Pulsabstand war deutlich kleiner als die Refraktärzeit.

Der Einsatz eines Modells zur Abschätzung der Kanaltrennung erlaubt größere Freiheiten in der Wahl der Stimulationsmodi, da man unabhängig von den technischen Spezifikationen der verfügbaren CI-Systemen ist. So konnte z.B. der Einfluß verschiedener bipolarer Stimulationsmodi auf die Kanaltrennung untersucht werden. Wurde in den elektrophysiologischen Untersuchungen eine vergleichbare Kanaltrennung in den Stimulationsmodi common ground und monopolar gegenüber der schlechteren Kanaltrennung in bipolar+1 gefunden, so ist die Reihenfolge in den Modellrechnungen common ground gefolgt von monopolar und bipolar+1.

Eine mögliche Ursache dafür liegt in den intraindividuellen Vergleichen zwischen den Patienten. Die Unterschiede sind klarer als in den elektrophysiologischen Experimenten, da alle Betrachtungen an einem Datensatz erfolgen konnten und keine Mittelung der Ergebnisse eines inhomogenen Patientenkollektivs durchgeführt wurden. Außerdem sind die Elektrodenträger der untersuchten CI-Systeme verschieden: das Nucleus CI22 nutzt Ringelektroden, wogegen die MedEl C40 bzw. C40+ paarig angeordnete Plattenelektroden einsetzen. Dieser Aspekt wird in den Modellrechnungen nicht berücksichtigt, da die Elektroden als Punktquellen betrachtet werden.

Die Intensitätsabhängigkeit zeigt, daß die Kanalbreite abhängig von der Stimulusintensität ist. Bei allen Intensitäten wird $SV \approx 0.5$ bei Doppelpuls-Stimulation an einer festen Elektrode beobachtet, wobei es mit Zunahme der Intensität zu einer leichten Abnahme des Spikeverhältnis kommt. Ein Ergebnis, wie es in Kap. 4.1 bei der Untersuchung des Summationsverhalten der Doppelpuls-Stimulation erhalten wurde. Eine Abnahme der Stimulusintensität führt zu einer Schärfung der Ortsinformation, die Kanalbreite verringert sich auf bis zu 3 mm.

Eine Abschätzung der Kanaltrennung aus der Feldverteilung mit Daten aus Tankmessungen oder intracochleären Feldberechnungen ohne nachfolgendes Nervenzellenmodell ist jedoch nicht möglich. Bei der Anregung der Neuronen haben mehrere nichtlineare Eigenschaften Einfluß auf die Auslösung von Aktionspotentialen: Schwellwert, Refraktärverhalten und intensitätsabhängige Summation bei Doppelpulsanregung. Dadurch kommt es z.B. zu Veränderungen der Kanaltrennung in Abhängigkeit von der Reizintensität. Es ist weiterhin zu vermuten, daß aufgrund der Refraktäreigenschaften die Kanaltrennung ebenfalls von der Rate abhängig ist, was hier jedoch nicht untersucht wurde.

Abschätzung der Kanalbreite

Zum heutigen Zeitpunkt sind eine Reihe von mehrkanaligen Cochlea-Implantat Systemen kommerziell verfügbar: Clarion, Digisonic, MedEl, Nucleus, ... Die Anzahl der aktiven intracochleären Elektroden variiert bei diesen Systemen zwischen 7 und 22. Bei allen Systemen wird jedoch im praktischen Einsatz meistens die maximale Anzahl der Elektroden benutzt. Fallen Elektroden durch technische Defekte aus bzw. müssen aufgrund von nicht-auditorischen Mißempfindungen abgeschaltet werden, so verringert sich die Zahl der aktiven Elektroden.

Die experimentellen Untersuchungen und Modellrechnungen zeigen, daß nicht jede intracochleäre Elektrode als ein unabhängiger Kanal arbeitet. Die Ausbreitung des elektrischen Stromes in der Perilymphe führt dazu, daß nicht nur die Neuronen in unmittelbarer Nähe der Elektrode stimuliert werden, sondern auch im Bereich benachbarter Elektroden (White et al., 1984; Frijns et al., 1996). Als unabhängiger Kanal muß deshalb eine Elektrode angesehen werden,

deren erregtes neuronales Gebiet nicht von Nachbarelektroden gereizt wird. Auf der Basis der beschrieben Messungen wurde der Versuch unternommen, die Breite eines unabhängigen Informationskanals aus den elektrophysiologischen Messungen abzuschätzen. Der Elektrodenabstand, bei dem die beschriebene Plateauphase des AV erreicht wird, wird als Zustand maximal erreichbarer Entkopplung definiert. Der durchschnittliche Elektrodenabsstand bei dem die Plateauphase des AV erreicht wird, ergibt eine Kanalbreite von 4 bis 6 mm. Dies liegt in der gleichen Größenordnung wie die Modellbetrachtungen zur Kanaltrennung, die bei monopolarer Stimulation eine Kanalbreite von 4 mm erwarten läßt. Bei dem untersuchten CI-System MedEl C40+ mit einer Gesamtlänge von 23 mm bedeutet dies eine Zahl von 5 bis 7 bzw. 7 unabhängigen Elektroden für die experimentellen Ergebnisse bzw. die Modellbetrachtungen. Dies ist deutlich geringer als die Zahl der in modernen mehrkanaligen CI-Systemen vorhandenen Elektroden.

Der Effekt der Abhängigkeit der Kanaltrennung von der Reizintensität findet sich auch bei Chatterjee in psychophysischen Untersuchungen (Chatterjee and Shannon, 1998). Masker- und Probestimulus waren dabei elektrische Stimulationspulse mit einer Rate von 1000 pps, die eine Länge von 300 und 20 ms aufweisen. Beide Pulspakete waren von einem variablen Pulsabstand getrennt. Es wurde der Einfluß der Veränderung von Elektrodenabstand und Reizintensität auf die Wahrnehmungsschwelle gemessen. Es kam ein 2IFC (two interval forced choice) Verfahren zum Einsatz. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht direkt mit den eigenen Arbeiten vergleichbar, da die beiden Stimuli nacheinander mit einer Pause von mehreren ms angeboten wurden. Es zeigt sich in diesen Ergebnissen kein klarer Trend der Verbesserung der Kanaltrennung bei geringen Reizintensitäten. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht mit den eigenen Arbeiten zu vergleichen. Es ist mit dem bei Chatterjee vorgestellten Untersuchungsdesign nicht möglich den Effekt der intensitätsabhängigen Integration bei Doppelpulsstimulation nachzuweisen. Die Untersuchungen mit dem CI-System Nucleus Mini22 erlaubt nur einen minimalen Interpulsintervall von 200 μs. Aus diesem Grunde wurden die eigenen Untersuchungen bei minimalen Pulsabständen in der vorliegenden Arbeit mit dem CI-System MedEl C40 bzw. C40+ durchgeführt.

Die Aussagen über die Kanalanzahl deckt sich mit den Ergebnissen bei Sprachtests, wie sie u.a. von Brill (Brill, 1995; Brill et al., 1997) durchgeführt wurden. Sie stellen fest, daß die optimale Anzahl von Elektroden nicht unbedingt der maximalen Zahl von Elektroden entspricht. Dazu wurden bei postlingual ertaubten CI-Trägern bei verschiedener Anzahl aktiver Elektroden das Sprachverständnis mit Satz- und Zahlentests im akustischen Freifeld gemessen. Es wurde gezeigt, daß es zu einem Einbruch des Sprachverständnis erst bei einer Elektrodenanzahl < 4 kommt.

Andere Studien zeigen ebenso, daß bei einer Anzahl von vier bis sechs aktiven Elektroden

eine gutes Sprachverständnis in Ruhe möglich ist. Eine weitere Zunahme von Kanälen erbrachte keine weitere Verbesserung im Sprachverständnis (Fishman et al., 1997; Lawson et al., 1996; Ziese et al., 1999). Eine vermehrte Anzahl unabhängiger Kanäle kann u.U. das Sprachverständnisses weiter erhöhen, wobei dies insbesondere für Situation bei denen Sprache von Störschall beeinträchtigt wird, interessant ist (Dorman et al., 1998).

Einfluß des Stimulationsmodus auf die Kanaltrennung

Im klinischen Einsatz hat sich mittlerweile der Stimulationsmodus monopolar durchgesetzt. Im Gegensatz zu bipolar+1 und common ground sind die Schwellwerte der elektrischen Stimulation deutlich geringer. Dies bedeutet, daß bei monopolarer Stimulation im Normalfall Pulsbreiten von $t_{PB} = 25\mu s$ verwendet werden, in den anderen Stimulationsmodi sind es dagegen meist $t_{PB} = 100\mu s$. Dadurch kann die Stimulationsrate bei monopolarer Stimulation deutlich höher gewählt werden; der Einsatz der Kodierungsstrategie CIS ist möglich (Wilson, 1993). Bei der Anpassung kommt in den Modi bipolar+1 und common ground erschwerend hinzu, daß die Werte für THL und MCL große Unterschiede für verschiedene Elektroden aufweisen können. Gerade dies bereitet bei der Arbeit mit Kleinkindern durchaus ernst zu nehmende Schwierigkeiten. Dagegen weisen die Schwellwerte im Modus monopolar oftmals gleichmäßige Werte an unterschiedlichen Elektroden auf und erleichtern damit die Einstellung der CI-Systeme.

Die aus den vorliegenden Ergebnissen hervorgehende Präferenz für die Stimulationsmodi monopolar und common ground führt in Verbindung mit Überlegungen zum praktischen Einsatz zu dem folgenden Schluß: die monopolare Stimulation ist als eine sinnvolle Wahl bei der Anpassung der derzeitig verfügbaren CI-Systeme anzusehen.

Von Clopton et al. (Clopton and Spelman, 1995) wurde über Abschätzung der Spikeentladungen eines längsausgedehnten Cochlearmodells die Ortsselektivität verschiedener Stimulationsmodi analysiert. Dabei zeigten sie, daß die Ausbreitung der angeregten Nervenstrukturen im Stimulationsmodus QP am geringsten ist, gefolgt von monopolar und bipolar. Die bessere räumliche Auflösung von QP im Gegensatz zu monopolar und bipolar wird ebenso mit einem Lumped Parameter Modell bestätigt (Jolly et al., 1996).

Die vorliegenden Resultate der Kanaltrennung in den verschiedenen Stimulationsmodi stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kral et al. (Kral et al., 1998), der die beste Kanaltrennung im tripolaren Stimulationsmodus nachwies. Von Klinke et al. (Klinke et al., 1998; Kral et al., 1998) werden die Anregungsschwellen im Tierexperiment und Modellrechnungen für die Abschätzung der Kanaltrennung genutzt. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß die monopolare Stimulation eine schlechtere Ortsspezifität als eine bipolare Stimulation

aufweist. Der Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen und der anderer Arbeitsgruppen mag im Unterschied von Schwellenmessung bei KLINKE und der überschwelligen Messung in der vorliegenden Arbeit liegen. In diesem Fall ist anzunehmen, daß die überschwellige Stimulation die realen Verhältnisse der Alltagsstimulation wiederspiegelt. Die prinzipiellen Unterschiede von schwellennaher und überschwelliger Stimulation wurden bereits im Kap. 4.1 aufgezeigt.
Ein komplexes Modell wurde von FRIJNS et al. (Frijns et al., 1995, 1996; Briaire und Frijns, in press) vorgestellt. Sie konstruieren die Cochlea als dreidimensionales rotationssymmetrisches bzw. spiralförmiges Modell, die mit einem aktiven, nicht-linearen Nervenzellenmodell kombiniert wurde. Die Aussagen zur Kanaltrennung zeigen eine Verringerung des stimulierten neuronalen Populationen bei Vergrößerung des bipolaren Stimulationsmodus, wie es auch in den eigenen Modellbetrachtungen gefunden wurde. Neben Aussagen zur Kanaltrennung in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus sind mit diesem dreidimensionalen Modell Betrachtungen zur Beeinflussung der neuronalen Aktivität durch die Elektrodenposition und das Studium definierter Schädigungen der Cochlea möglich.
Die praktische Relevanz der tripolaren Stimulation mag wie bei common ground durch die erhöhte Reizschwelle und die Schwankungen des THL für verschiedene Elektroden in der Praxis eingeschränkt sein. Abschätzungen der Wahrnehmungsschwelle für die Auslösung von auditiven Sensationen ergaben, daß im tripolaren Modus eine minimale Pulsbreite von $t_{Pbr} \approx 100\mu s/Phase$ notwendig ist (Jolly C., 1998). Bei einer Anzahl von 8 aktiven Elektroden kann damit nur eine maximale Stimulationsrate von ca. 600 pps für die Kodierungsstrategie CIS erzielt werden. Damit würde diese Stimulation den Vorteil der guten räumlichen Auflösung durch eine geringe Stimulationsrate wieder verlieren.

Ausblick

Die begrenzte Verbesserung des Sprachverständnis bei mehr als vier bis sechs Kanälen kann an der relativ weitreichenden Ausbreitung des elektrischen Stromes bei Verwendung der derzeitigen Elektrodenträgergeometrie liegen. Diese Elektroden bieten nicht die Möglichkeit der gezielten Stimulation nahe der primären Afferenzen, sondern die Elektroden der verwendeten CI-Systeme nehmen aufgrund ihrer Steifigkeit eine Position am äußeren Rand der Scala tympani ein (Skinner et al., 1994). Eine Verringerung des Abstandes zur Innenwandung kann die Wahrnehmungsschwelle erniedrigen und den Dynamikbereich vergrößern (Shepherd et al., 1993). Mit Elektrodensystemen, die eine Plazierung der Stimulationselektroden näher an der Innenwandung gewährleisten, ist zu erwarten, daß die räumliche Selektivität verbessert wird und sich damit auch die Zahl der unabhängigen Kanäle erhöht (Kuzma et al., 1999; Nicolai et al., 2000).

Eine andere Möglichkeit der Verringerung der Interaktionen besteht in der Wahl völlig neuer Stimulationsformen im Gegensatz zur biphasischen Stimulation. Von EDDINGTON (Eddington et al., 1994) wurde bei Untersuchungen mit ladungsausgeglichenen triphasischen Stimulationspulsen gezeigt, daß die Summation von mehreren stimulierten Elektroden abnimmt.
Ein qualitativ anderer Ansatz besteht in der Vergrößerung der Anzahl unabhängiger Kanäle durch bilaterale Implantation (Müller et al., 2000). Es konnte gezeigt werden, daß insbesondere im Störschall eine signifikante Verbesserung des Sprachverständnis möglich ist. Eine Annahme bei diesem Ansatz ist, daß das Gehirn in der Lage ist durch die Verschaltung der beiden Seiten die eingehenden Signale besser zu kombinieren, auch wenn die zeitliche und Intensitäts-Kodierung anders als im akustischen Fall funktioniert.
Interessant wäre die weiterführende elektrophysiologische Untersuchung der Stimulationsmodi bipolar, common ground und monopolar im Rahmen von intraindividuellen Vergleichen. Die in den vorliegenden Ergebnissen gezeigten interindividuellen Vergleiche der Stimulationsmodi bipolar und common ground des Nucleus CI22 mit dem Stimulationsmodus monopolar des MedEl C40 bzw. C40+ erlauben nur Aussagen zum Einfluß des Stimulationsmodus auf die Kanaltrennung bei Betrachtung mehrerer Patienten. Erschwerend kommt hinzu, daß diese Vergleiche an einer heterogenen Patientenstruktur und bei Einsatz verschiedener CI-Systeme erfolgen mußten. Die Möglichkeit der Untersuchung aller drei Stimulationsmodi bietet das CI-System CI24M der Cochlear AG. Diese Experimente scheitern zum jetzigen Zeitpunkt jedoch an der Möglichkeit dieses CI-System entsprechend des in Kap. 3 beschriebenen Doppelpuls-Paradigma zur Untersuchung der Kanaltrennung zu stimulieren.
Die in den Modellrechnungen aufgezeigte Verbesserung der Kanaltrennung durch eine Verkleinerung des Abstandes der Elektroden zu den neuronalen Strukturen sollte ebenso Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein. Die CI-Systeme der Firmen Advanced Bionics (Kuzma et al., 1999) und Cochlear AG (Nicolai et al., 2000) eröffnen die Möglichkeit den Elektrodenträger näher am Modiolus zu plazieren. Dies wird durch vorgeformte Elektrodenträger erzielt. Die Überprüfung der Ergebnisse der Modellbetrachtungen, nach denen eine Verbesserung der Kanaltrennung bei Plazierung des Elektrodenträgers nahe am Modiolus erfolgen kann, ist ebenso mit dem beschriebenen Doppelpuls-Paradigma möglich, scheitert aber auch an den derzeit nicht vorhandenen Möglichkeiten der Stimulation der CI-Systeme.

Literaturverzeichnis

Abbas P.J. (1997). Refractory properties of the ECAP. In *NRT Workshop, Zürich*.

Abbas P.J. (1993). Electrophysiology. In Tyler R.S., editor, *Cochlear Implants: Audiological Foundations*, chapter 7, pages 317–55. Whurr Publishers, London.

Abbas P.J., Brown C.J. (1991a). Electrically evoked auditory brainstem response: Growth of response with current level. Hearing Res., **51**, 123–38.

Abbas P.J., Brown C.J. (1991b). Electrically evoked auditory brainstem responses: Refractory properties and strength-duration functions. Hear. Res., **51**, 139–48.

Abbas P.L., Brown C.J. (2000). Electrophysiology and Device Telemetry. In Waltzmann S., Cohen N., editor, *Cochlear Implants*, chapter 7, pages 117–33. Thieme, NewYork.

Advanced Bionics (1998). *Cochlea-Implantate und Ihr Kind*. Advanced Bionics, Merzig.

Allum J.H.J., Shallop J.K., Hotz M., Pfaltz C.R. (1990). Characteristics of electrically evoked auditory brainstem responses elicited with the nucleus 22-electrode intracochlear implant. Scand. Audiol., **19**, 263–67.

Almqvist B., Harris S., Jönsson K.E. (1993). Electrical Brain Stem Responses in Cochlear Implant Patients. In Deguine O., Fraysse B., editor, *Cochlear Implants: New Perspectives*, volume 48, pages 130–35. Karger, Basel.

Begall K. (1985). Habililitation. Ph.D. thesis, Universität Magdeburg.

Begall K. (1997). OP-Berichte der CI-Operationen. Mündliche Mitteilung.

Böhme G., Welzl-Müller K. (1993). *Audiometrie*. Verlag Hans Huber, Bern.

Briaire J.J., Frijns J.H.M. (2000). Current spread through the scala tympani - a model study. In *Abstracts of the conference on pediatric cochlear implantation, Antwerpen*, page 88.

Briaire J.J., Frijns J.H.M. (in press). Field patterns in a 3D tapered spiral model of the electrically stimulated cochlea. Hear. Res.

Brill S., Zwicknagel M. (1995). *Research Interface*. Universität Innsbruck.

Brill S.M. (Paris, 1995). Influence of Channels and Stimulation Rate on Performance with the CIS Strategy as implemented in the Combi-40. In *3rd International Congress on Cochlear Implant,*.

Brill S.M., Gstöttner W., Helms J., von Ilberg Ch., Baumgartner W., Müller J., Kiefer J. (1997). Optimization of Channel Number and Stimulation Rate for the fast CIS Strategy in the Combi 40+. Am. J. Otol., **18**, 104–06.

Brill S.M. (Walchsee, 1998). Analyse der Sprachsignale bei der Umsetzung durch die CIS-Strategie. In *C40+ Workshop,* .

Brown C.J., Abbas P.J. (1990). Electrically evoked whole-nerve potentials: Parametric data from the cat. JASA, **88**(5), 2205–10.

Brown C.J, Abbas P.J., Bertschy M., Tyler R.S., Lowder M., Takahashi G., Purdy S., Gantz B.J. (1995). Longitudinal Assessment of Physiological and Psychophysical Measures in Cochlear Implant Users. Ear and Hearing, **16**(5), 439–49.

Brown C.J., Abbas P.J., Borland J., Bertschy M.R. (1996). Electrically evoked whole nerve action potential in Ineraid Cochlear Implant Users: Response to different stimulating electrode configurations and comparison to psychophysical responses. J. of Speech and Hear. Res., **39**, 453–67.

Brown C.J., Abbas P.J., Gantz B. (1990). Electrically evoked whole-nerve action potentials: Data from human cochlear implant users. JASA, **88**(3), 1385–91.

Brown C.J., Abbas P.J., Gantz B.J. (1998). Preliminary Experiences With Neural Response Telemetry in the Nucleus CI24M Cochlear Implant. Am. J. Otol., **19**, 320–27.

Brugge (1991). An Overview of Central Auditory Processing. In Fay R., Popper A., editor, *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*, chapter I, pages 1–33. Springer-Verlag, New York, Springer Handbook of Auditory Research edition.

Busby P.A., Whitford L.A., Blamey P.J., Richardson L.M., Clark G.M. (1994). Pitch perception for different modes of stimulation using the cochlear multiple-electrode prosthesis. JASA, **95**, 2658–69.

Carter P.M., Fisher A.R., Nygard T.M., Swanson B.A., Shepherd R.K., Tykocinski M., Brown M. (1995). Monitoring the electrically evoked compound action potential by means of a new telemetry system. Ann. ORL, **104**(9/2), 48–51.

Chatterjee M., Shannon R.V. (1998). Forward masked excitation patterns in multielectrode electrical stimulation. JASA, **103**(5), 2565–72.

Clark G.M., Tong Y.C. (1990). Electrical Sstimulation - physiological and behavioural studies. In Clark G.M., Tong Y.C., Patrick J.F., editor, *Cochlear Prosthesis*, chapter 2, pages 15–31. Curchill Livingstone, Edinburgh.

Clark G.M., Tong Y.C., Patrick J.F. (1990). The biocompatibility and safety of cochlear prosthesis. In Sheperd R.K., Franz B.K., Clark G.M., editor, *Cochlear Prosthesis*, chapter 5, pages 69–98. Curchill Livingstone, Edinburgh.

Clopton B.M., Spelman F.A. (1995). Electrode configuration and spread of neural excitation: Compartmental models of spiral ganglion cells. Ann. ORL, **104**(9/2), 115–18.

Cochlear Ltd. (1996). *Clinicians Manual*. Cochlear Ltd., Sydney.

Dallos P. (1996). Cochlear Neurobiology. In Dallos P., Popper A.N., Fay R.R., editor, *The Cochlea*, pages 1–43. Springer-Verlag, New York, Springer Handbook of Auditory Research edition.

Döring W.H. (1990). Cochlea-Implantate - Grundlagen, Möglichkeiten und Grenzen. Audiol. Akustik, pages 40–50.

Dorman M.F., Loizou P.C., Fitzke J., Tu Z. (1998). The recognition of sentences in noise by normal-hearing listeners using simulations of cochlear-implant signal processors with 6-20 channels. JASA, **104**, 3583–5.

Eddington D., Rubinstein J.T., Dynes S.B.C. (1994). Forward masking during intracochlear electrical stimulation: Models, physiology, and psychophysics. JASA, **95**, 2904.

Elberling C., Don M. (1984). Quality estimation of averaged auditory brainstem responses. Scand. Audiol., **13**, 187–97.

Favre E., Pelizzone M. (1993). Channel interaction in patients using the Inneraid multichannel cochlear implant. Hearing Research, **66**, 150–56.

Finley C.C., Wilson B.S., van den Honert C., Lawson D. (1997). Sixth quaterly progress report, Speech processors for auditory prostheses, NIH Project NO1-DC-5-2103.

Finley C.C., Wilson B.S., White M.W. (1989). Models of the Neural Responsiveness to Electrical Stimulation. In Miller J.M., Spelman F., editor, *Cochlear Implants - Models of the Electrically Stimulated Ear*, chapter 5, pages 55–91. Springer Verlag.

Fishman K., Shannon R.V., Slattery W.H. (1997). Speech recognition as a function of the number of electrodes used in the SPEAK cochlear implant processor. J Speech Lang Hear Res, **40**, 1201–15.

Fitzhugh R. (1961). Impulses and Physiological States in theoretical Models of Nerve Membrane. Biophys. J., **1**, 445–65.

Frijns J.H.M., de Snoo S.L., Schoonhoven R. (1995). Potential distribution and neural excitation patterns in a totationally symmetric model of the electrically stimulated cochlea. Hear. Res., **87**, 170–86.

Frijns J.H.M., de Snoo S.L., ten Kate J.H. (1996). Spatial selectivity in a rotationally model of the elctrically stimulated cochlea. Hear. Res., **95**, 33–48.

Gallego S., Micheyl C., Berger-Vachon C., Truy E., Morgon A., Collet L. (1996). Ipsilateral ABR with Cochlear Implant. Acta Otolaryngol. (Stockh.), **116**, 228–33.

Gallego S., Truy E., Morgon A., Collet L. (1997). EABRs and Surface Potentials with Transcutaneous Multielectrode Cochlear Implant. Acta Otolaryngol., **117**, 164–68.

Game C.J.A., Thomson D.R., Gibson W.P.R. (1990). Measurement of cochlear implant stimulated electrically evoked brainstem auditory potentials (impEBAP). Brit. J. of Audiol., **24**, 145–49.

Gantz B.J., Brown C.J., Abbas P.J. (1994). Intraoperative Measures of electrically evoked auditory nerve compound action potential. Am. J. Otol., **15**(2), 137–44.

Graffunder A. (1996). Konfidenzintervalle für akustisch evozierte Hirnstammpotentiale. Audiologische Akustik, (1), 22–33.

Hall R.D. (1990). Estimating of surviving spiral ganglion cells in the deaf rat using electrically evoked auditory brainstem responses. Hear. Res., **45**, 123–36.

Hartmann R., Klinke R. (1995). Spatial and temporal Resolution in multichannel Cochlear Implants. Ann. ORL, **104**(9/2), 113–15.

Hartmann R., Knauth M., Klinke R. (1990). Impulsmuster im Hörnerven bei sprach-codierter elektrischer Reizung der Cochlea. Biomed. Technik, **35**, 152–53.

Hartmann R., Topp G., Klinke R. (1984). Discharge patterns of cat auditory nerve fibres with electrical stimulation of the cochlea. Hear. Res., **13**, 47–62.

Hey M., Plotz K., Kevanishvili Z., Begall K. (1997). Messung der räumlichen Elektrodeninteraktion an CI-Patienten mittels E-BERA-Untersuchungen. HNO, **45(4)**, 306.

Hey M., Plotz K., Kevanishvili Z., Wesarg T., Begall K., von Specht H. (1997). Neuronal interaction in cochlear implant patients investigated by electrically evoked auditory brainstem responses. In *Third European Conference on Audiology, Prague*, page 102.

Hey M., von Specht H., Welzl-Müller K. (1998). Bericht der AGERA: Elektrisch evozierte auditorische Potentiale in der Rehabilitation von Cochlear-Implant Patienten. In Lenarz T., editor, *ADANO - Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen und Neurootologen*, page 38.

Hey M., von Specht H., Begall K., Kevanishvili Z. (1998). Estimation of channel convergence in cochlear implant users by means of registration of electrically evoked auditory brainstem responses. Actual Aspects in Medicine and Biology, 164–5.

Hey M., Kevanishvili Z., von Specht H., Begall K. (2000). Channel separation in different stimulation modes. In *Abstracts of the conference on pediatric cochlear implantation, Antwerpen*, page 86.

Hochmair I.J., Hochmair E.S., Motz H., Rattay F. (1984). A model for the electrostimulation of the nervus acusticus. Neurosience, **13**(2), 553–62.

Hodges A.V., Ruth R.A., Labert P.R., Balkany T.J. (1994). Electric Auditory Brain-Stem Responses in Nucleus Multichannel Cochlear Implant Users. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., **120**(10), 1093–99.

Hodgkin A.L., Huxley A.F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol., **117**, 500–44.

Hoth S. (1986). Reliability of Latency and Amplitude values of Auditory-Evoked Potentials. Audiology, **25**, 248–57.

Hoth S., Lenarz T. (1994). *Elektrische Reaktionsaudiometrie*. Springer-Verlag, Berlin.

Jayakar P. (1993). Physiological Principles of Electrical Stimulation. In Devinsky O., Beric A., Dogali M., editor, *Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain and Spinal Cord*, chapter 2, pages 17–27. Raven Press, New York.

Jewett D.L., Romano M.N., Williston J.S. (1970). Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. Science, **167**, 1517–18.

Jolly C. (1998). The quadrupolar stimulation mode. Mündliche Mitteilung.

Jolly C.N., Spelman F.A., Clopton B.M. (1996). Quadrupolar Stimulation for Cochlear Prostheses: Modeling and Experimental Data. IEEE Biomedical Eng., **43**(8), 857–65.

Kasper A., Pelizzone M., Montandon P. (1992). Electrically Evoked Auditory Brainstem Responses in Cochlear Implant Patients. ORL, **54**, 285–94.

Kevanishvili Z., Aphonchenko V. (1981). Click polarity inversion effects upon the human brainstem auditory evoked potentials. Scand. Audiol., **10**, 141–7.

Kevanishvili, Z., Aphonchenko, V., Kadjaia, O., Lagidze, Z., Khvoles, R. (1988). Binaural interaction of the human auditory brainstem response: Effects of stimulus frequency and polarity. Sensornie Sistemi, **4**, 375–389.

Kiang N.Y.-S., Moxon E.C. (1972). Physiological considerations on artificial stimulation of the inner ear. Annals of ORL, **81**, 714–30.

Kießling J. (1997). Einsatzmöglichkeiten der Kategorial-Lautheitsskalierung in Diagnostik und Hörgeräteversorgung. Geers-Hörbericht, (62), 1–7.

Kileny P.R. (1991). Use of electrophysiologic measures in the management of children with cochlear implants: brainstem, middle latency and cognitive (P300) responses. Am.J.Otol., **12**, 37–42.

Kileny P.R., Zwolan T.A., Zimmermann-Phillips S., Telian S.A. (1994). Electrically Evoked Auditory Brain-Stem Responses in Pediatric Patients with Cochlear Implants. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, **120**, 1083–90.

Klinke R., Hartmann R. (1997). Basic Neurophysiology of Cochlear-Implants. Am. J. Otol., **18**, 7–10.

Klinke R., Kral A., Hartmann R. (1998). Die Kanaltrennung bei Cochlea-Implantaten unter monopolarer, bipolarer und tripolarer Stimulation. HNO, **46**(4), 449.

Kral A., Hartmann R., Mortazavi D., Klinke R. (1998). Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents. Hear. Res., **121(1-2)**, 11–28.

Kuzma J.A., Balkany T.J. (1999). New generation clarion electrodes for highly focused stimulation. In *1999 Conference on Implantable Auditory Prostheses*, page 60.

Lawson D.T., Wilson B.S., Zerbi M., Finley C.C. (1996). Speech processors for auditory prostheses. Third quarterly progress report NIH N01-DC-5-2103.

Lehnhardt E. (1987). *Praxis der Audiometrie.* Thieme Verlag Stuttgart.

Lim H.H., Tong Y.C., Clark G.M. (1989). Forward masking patterns produced by intracochlear stimulation of one and two electrode pairs in the human cochlea. JASA, **86**, 971–80.

MacGregor R.J., Lewis E.R. (1976). *Neural Modeling.* Plenum Press, New York.

Mauer G. (1993). *Digitale Filterung von EABR bei CI-Patienten.* Master's thesis, RWTH Aachen.

McKay C.M., McDermott H.J., Clark G.M. (1995). Loudness summation for two channels of stimulation in chochlear implants: effects of spatial and temporal separation. Ann. ORL (Suppl.), **104**(9/2), 230–33.

Med-El (1996). *Combi 40 System Audiologist Manual V. 1.1.* Med-El, Innsbruck.

Mitchell A., Miller J.M., Finger P.A., Heller J.W., Raphael Y., Altschuler R.A. (1997). Effects of chronic high-rate electrical stimulation on the cochlea and eigth nerve in the deafened guinea pig. Hear. Res., **105**, 30–43.

Miyoshi S., Iida Y., Shimizu S., Matsushima J., Ifukube T. (1996). Proposal of a New Auditory Nerve Stimulation Method for Cochlear Prosthesis. Artificial Organs, **20**(8), 941–46.

Morse R.P., Evans E.F. (1996). Enhancement of vowel coding for cochlear implants by addition of noise. Nat. Med., **2(8)**, 928–32.

Moss F., Chiou-Tan F., Klinke R. (1996). Will there be noise in their ears? Nat. Med., **2(8)**, 860–2.

Moss F., Wiesenfeld K. (1995). Signalverstärkung durch Rauschen. Spektrum der Wissenschaft, pages 92–96.

Motz H., Rattay F. (1986). A Study of the Application of the Hodgkin-Huxley and the Frankenhaeuser-Huxley Model for Electrostimulation of the Acoustic Nerve. Neuroscience, **18**(3), 699–712.

Mühler R. (1997). *Experimentelle Untersuchungen und Modellrechnungen zur Reduktion der Reststörung bei der Registrierung auditorisch evozierter Potentiale früher Latenz.* Ph.D. thesis, Universität Oldenburg.

Müller-Deile J. (1998). Möglichkeiten der Einstellung und Überprüfung von Cochlear Implantaten bei Kindern mit objektiven Methoden. In Lenarz T., editor, *ADANO - Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen und Neurootologen*, page 37.

Müller-Deile J, Schmidt B.J., Rudert H. (1994). Kieler Erfahrung mit der Cochlear Implant-Versorgung. Laryngo-Rhino-Otol., **73**, 300–10.

Müller J., Schön F., Kühn-Inacker H., Shehata-Dieler W. (2000). Bilateral cochlear implantation in adults and children. In Abstracts of the conference on pediatric cochlear implantation, Antwerpen, page 98.

Nicolai J., Aschendorff A., Richter B., Stecker M., Laszig R. (2000). Initial results from the Contour European multicentre study. In *Abstracts of the conference on pediatric cochlear implantation, Antwerpen*, page 170.

Patrick J.F., Seligman P.M., Money D.K., Kuzma J.A. (1990). Engineering. In Clark G.M., Tong Y.C., Patrick J.F., editor, *Cochlear Prosthesis*, chapter 6, pages 99–124. Curchill Livingstone, Edinburgh.

Pfingst B.E., Miller A.l., Morris D.J., Zwolan T.A., Spelman F.A., Clopton B.M. (1996). Effects of electrical current configuration on stimulus detection. Ann. ORL, **166**(9/2), 127–31.

Picton T.W., Hillyard S.A., Krausz H.I., Galambos R. (1974). Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. Electroencephal. Clin. Neurophysiol., **36**, 179–90.

Plonsey R., Barr R. (1988). *Biolelectricity - A Quantitative Approach*. Plenum Press, New York and London.

Plotz K., Hey M., Wesarg T., Müller-Deile J., von Specht H., Begall K., Scheich H. (1997). Gezielte Veränderungen der Pitch-Empfindung an ausgewählten Elektroden durch sinusförmige Amplitudenmodulation eines hochratigen Trägers bei CI Mini22 Patienten. In Lenarz T., editor, *ADANO - Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen und Neurootologen*.

Plotz K., Wesarg T., Hey M., von Specht H., Begall K., Scheich H. (1997). Perzeption amplitudenmodulierter Signale bei hochratiger elektrischer Stimulation in der Cochlea mit Multielektrodenanordnung. HNO, 45(4).

Reiss G., Walkowiak W., Zenner H.P., Plinkert P.K., Lehnhardt (1989). *Das stato-akustische Organ*. Duphar, Hannover.

Robier A., Lescao Y., Beutter P. (1993). Brain Stem Evoked Responses by Intracochlear Electric Stimulation. In Fraysse B., Deguine O., editor, *Cochlear Implants: New Perspectives*, volume 48, pages 120–24. Karger, Basel.

Rompelmann O., Ross H.H. (1986). Coherent averaging technique: A tutorial review. Biomed. Eng., **8**, 24–35.

Ruggero M.A. (1992). Physiology of the Auditory Nerve. In Popper A.N., Fay R.R., editor, *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*, Springer Handbook of Auditory Research, chapter 2, pages 34–93. Springer-Verlag.

Schimmel H. (1967). The [±] reference: Accuracy of estimated mean in components in average response studies. Science, page 157.

Shallop J.K. (1993). Objective Electrophysiological Measures from Cochlear Implant Patients. Ear and Hearing, **14**, 58–63.

Shallop J.K. (1997). Objective Measurements and the audiological Management of Cochlear Implant Patients. Adv. Otorhinolaryngol, **53**, 85–111.

Shannon R.V. (1993). Psychophysics. In Tyler R.S., editor, *Cochlear Implants: Audiological Foundations*, chapter 8, pages 357–88. Whurr Publishers, London.

Shepherd R.K., Hatsushika S., Clark G.M. (1993). Electrical stimulation of the auditory nerve: The effect of electrode position on neural excitation. Hear. Res., **66**, 108–20.

Skinner M., Ketten D., Vannier M., Gates G., Yoffie R., Kalender W. (1994). Determination of the position of Nucleus cochlear implnat electrodes in the inner ear. Am. J. Otol., **15**, 644–51.

Smoorenburg G.F. (1989). Physical versus Perceptual Dimensions in Cochlear Implants. In Miller J., Spelman F.A., editor, *Cochlear Implants - Models of the Electrically Stimulated Ear*, chapter 8, pages 105–13. Springer Verlag.

Sohmer H., Feinmesser M. (1967). Cochlear action potentials recorded from the external ear in man. Ann. Otol., **76**, 681–96.

Stephan K., Welz-Müller K. (1994). Effect of stimulus duration on stapedius reflex in patients with CI. In Hochmair I., Hochmair E., editor, *Advances in Cochlear Implants*, pages 40–43. Manz, Wien.

Stypolkowski P.H., van den Honert C. (1984). Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings. Hearing Research, **14**, 205–23.

Trompetter F. (1994). *PCCII*. RWTH Aachen, Inst. für Nachrichtengeräte und Datenverarbeitung.

van den Honert C., Stypolkowski P.H. (1986). Characterization of the electrically evoked auditory brainstem resonse (ABR) in cats and humans. Hear. Res., **21**, 109–26.

van Immerseel L., Houben V., Peeters S. (2000). Properties of a model of the electrically stimulated auditory nerve. In *Abstracts of the conference on pediatric cochlear implantation, Antwerpen*, page 89.

von Bekesy G. (1960). *Experiments in Hearing*. McGraw-Hill, New York.

von Specht H., Forgbert O., Ziese M., Begall K. (1997). Entwicklung der Dynamikbreiten von Cochlear-Implant-Patienten während der ersten Rehabilitationsphase. HNO, **45**(4), 308.

von Specht H., Kevanishvili Z., Hey M., Mühler R., Begall K. (1997). Acoustically and electrically evoked auditory brainstem responses. In Syka J., editor, *Acoustical Signal Processing in the Central Audotory System*, pages 585–8. Plenum Press, New York.

von Specht H., Kraak W. (1990). Akustisch evozierte Potentiale. In Kraak W., editor, *Angewandte Akustik*, pages 76–102. Verlag Technik Berlin.

White M.W., Merzenich M.M., Gardi J.N. (1984). Multichannel Cochlear Implants. Arch Otolaryngol, **110**, 493–501.

Wilson B. (1993). Signal Processing. In Tyler R.S., editor, *Cochlear Implants: Audilogical Foundations*, chapter 2, pages 35–85. Whurr Publisher, London.

Xu J., Sheperd K., Millard R.E., Clark G.C. (1997). Chronic electrical stimulation of the auditory nerve at high stimulus rates: a physiological and histopathological study. Hear. Res., **105**, 1–29.

Zierhofer C.M., Hochmair-Desoyer I.J., Hochmair E.S. (1995). Electronic Design for a Cochlear Implant for Multichannel High-Rate Pulsatile Stimulation Strategies. IEEE Transact. on Rehab. Eng., **3**(1), 112–16.

Ziese M., Freigang B., Begall K., Vorwerk W., Sroka S., Nopp P. (1999). Vergleich des Sprachverständnisses mit der CIS und der N aus M-Strategie im COMBI 40/40+ System. In *Combi 40 Audiologie Workshop, Kitzbühel* .

Abkürzungen

ABR	*acoustically evoked auditory brainstem response*
ACE	*advanced cochlear encoder*
a_t	Stimulationsartefakt der aufgezeichneten Bioaktivität
AV	Amplitudenverhätnis der Wellen des evozierten Potenzials
$b_t^{(i)}$	gemessene Bioaktivität
$\dot{b}(t_p)$	Standardabweichung der 1. Ableitung der Bioaktivität an der Stelle des Maximum
BP+x	bipolar + x (xϵG)
CG	*common ground*
CI	Cochlea Implantat
CIS	*continous interleaved sampler*
DP	Doppelpuls
DM	Deterministisches Modell
DSP	Digitaler Signalprozessor
E-ABR	*electrically evoked auditory brainstem response*
E-CAP	*electrically evoked compound action potential*
EEG	Elektroenzephalogramm
EP	Einzelpuls
f_{AM}	Frequenz der Amplitudenmodulation
f_{Abtast}	Abtastfrequenz
f_G	Grenzfrequenz
HP	Hochpaß
H_{Spike}	Anzahl der Spikes
I_{MR}	Stromstärke des Membranrauschens

I_{Rheo}	Rheobasestromstärke
I_{Stim}	Stimulationsstromstärke
KU	*kategorial units* - kategoriale Einheiten der Lautheitsskalierung
KT	Kanaltrennung
LLR	*long latency responses*
MCL	*most comfort level* - Unbehaglichkeitsschwelle
MLR	*middle latency responses*
MP	monopolar
MPEAK	*multi peak encoder*
N	Anzahl der Einzelsweeps einer Messung
NA	Normierte Amplitude
$n_t^{(i)}$	Rauschanteil der aufgezeichneten Bioaktivität
NRT	*neural response telemetry*
PC	Personalcomputer
pps	Pulse pro Sekunde
PR	Pulsrate
Q_{Thl}	elektrische Ladung an der Wahrnehmungsschwelle
QP	quadrupolar
r_t	stimulussynchroner Signalanteil der gemessenen Bioaktivität
$\overline{r_t}$	arithmetische Mittelwert der gemessenen Bioaktivität
$\overline{\ddot{r}_{t_p}}$	Krümmung der Mittelwert Kurve im Punkt des lokalen Maximum
RF	Rechteckfunktion
SAT	Sättigung
SM	Stochastisches Modell
SPEAK	*spectral peak encoder*
SV	Verhältnis der Spikeanzahl
t_{AL}	Absolutlatenz
T_{Chr}	Chronaxie
t_{IPL}	Interpeaklatenz
t_P	Zeitpunkt des Peaks
t_{PA}	Pulsabstand
THL	*thresholdlevel* - Wahrnehmungsschwelle
TP	tripolar
t_{Pb}	Pulsbreite

t_{Ref}	Refraktärzeit
Var_N	single-point Varianz
x_{ElAbst}	Elektrodenabstand
$x_t^{(i)}$	Mittelungsergebnis der aufgezeichneten Bioaktivität
x_{Pos}	Ort auf der x-Achse des räumlichen Nervenzellenmodells
2-AFC	*2-alternatives-forced-choice paradigm*

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Halberstadt, den 06. November 2001

Matthias Hey

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen ganz herzlich Dank sagen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Hier möchte ich insbesondere nennen:

Die Patienten die bereitwillig an den Untersuchungen teilnahmen und Verständnis für die teilweise langen Untersuchungszeiten aufbrachten. Die vielfältigen positiven Rückkopplungen haben mir auch Mut bei der Durchführung und Planung weiterer Messungen gemacht.

Herr Prof. Dr. H. von Specht danke ich für die Möglichkeit dieses neue Thema im Rahmen meiner Dissertation zu bearbeiten. Die in seiner Abteilung vorhandene ideale Arbeitsumgebung mit Anbindung an die HNO-Klinik und das Institut für Neurobiologie waren bei diesem interdisziplinären Thema von unschätzbaren Nutzen.

Herrn Prof. Dr. Klaus Begall inaugurierte das CI-Projekt an der Magdeburger Universitäts-HNO-Klinik und trieb dieses mit enormen persönlichen Engagement voran. Ohne seine Rückendeckung wäre vieles im Laufe der Jahre nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. Dr. Birger Kollmeier danke ich für die Möglichkeit der Dissertation am Fachbereich Physik der Universität Oldenburg. Die intensiven Diskussionen mit ihm haben in der Schlußphase der Arbeit maßgeblich zur Abrundung der Dissertation beigetragen.

Mein Freund Prof. Dr. Zuriko Kevanishvili brachte mir als Physiker das weite Feld der Elektrophysiologie nahe und hat mir die Begeisterung für die Wissenschaft immer wieder vorgelebt. I hope you believe that our discussions were endless, but fruitful too.

Schwester Helga und Frau Marianne Fogarasi danke ich für die offene und unkomplizierte Hilfe bei der Integration der postoperativen CI-Diagnostik in den Ablauf des CI-Rehabilitationszentrums in Halberstadt.

Ich danke dem gesamten Kollektiv der Magdeburger Experimentellen Audiologie, bei denen ich für mehrere Jahre ein tolles Arbeitsumfeld fand.

Meinen Kollegen Herrn Michael Ziese und Frau A. Stützel, möchte ich für die gemeinsame Arbeit mit den CI-Patienten der Magdeburger CI-Klinik danken. Sie halfen mir stets unkompliziert bei der Integration der klinischen Forschung in den täglichen Klinikablauf. Michael Ziese war eine große Hilfe bei der Erstellung der verschiedenen Versuchsaufbauten.

Herrn Günther Mauer und Herrn Dr. W. Döring von der RWTH Aachen möchte ich für die Bereitstellung der legendären "Aachener Sendekarte" und den damit im Zusammenhang stehenden wiederholten Support danken, ohne den ein großer Teil der experimentellen Arbeiten nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Stefan Brill und Herrn Prof. Dr. E. Hochmair von der Universität Innsbruck möchte ich für die Bereitstellung des Research Interface danken. Die Nächte im Labor mit Stefan waren sehr produktiv und lassen sich kaum vergessen.

Herrn Frank Koall von der Firma Cochlear GmbH in Hannover und Herrn Dr. E. Schulz von der Firma MedEl Deutschland GmbH in Starnberg sei für die Bereitstellung weiterführender Informationen und firmenspezifischer Hardware für den Forschungseinsatz gedankt.

Meinen Freunden Karsten Plotz und Thomas Wesarg möchte ich für unsere unvergeßliche gemeinsame Zeit des Promovierens danken. Die ausführlichen Diskussionen, die gegenseitige Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen haben diese Zeit geprägt. (... Ihr wißt: das kommt nie wieder!)

Meiner Lebensgefährtin Andrea Pape möchte ich für den steten Rückhalt danken, den sie mir im Laufe der Jahre, insbesondere bei der schriftlichen Abfassung der Dissertation bot ... und daß es trotz vielfacher nächtlicher Arbeit ein gutes Familienleben mit unseren beiden Kindern Josephin und Luca gab.

Lebenslauf

Am 23.10.1966 wurde ich als erstes Kind von Walfried und Monika Hey, geb. Baronsky, in Magdeburg mit deutscher Staatsangehörigkeit geboren. Ich bin ledig und habe mit meiner Lebensgefährtin eine Tochter und einen Sohn.
Von 1973 bis 1978 besuchte ich die Oberschule "Karl Liebknecht" in Haldensleben, von der ich 1978 zur Oberschule "Clara Zetkin" wechselte. Von 1983 an besuchte ich die Erweiterte Oberschule "Heinrich Heine", die ich im Jahr 1985 mit dem Abitur abschloß. Im Zeitraum 1985-88 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Nationalen Volksarmee in Rostock ab.
Zum Wintersemester 1988/89 begann ich das Studium der Physik an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und legte dort im Juni 1990 das Vordiplom ab. Im September 1992 begann ich in der Abteilung für Experimentelle Audiologie und Medizinische Physik der HNO-Universitätsklinik Magdeburg unter Anleitung von Prof. Dr. H. von Specht meine Diplomarbeit zum Thema "Einsatz von Signalprozessoren zur Auswertung von evozierten Potentialen". Die Diplomprüfung im Fach Physik legte ich im Juli 1993 ab.
In der Zeit vom November 1993 bis Juni 1998 war ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Experimentelle Audiologie und Medizinische Physik der HNO-Universitätsklinik Magdeburg tätig. Während dieser Zeit fertigte ich in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H. von Specht die vorliegende Dissertation an. Seit Juli 1998 bin ich als Physiker an der HNO-Klinik des St. Salvator Krankenhaus Halberstadt und am Cochlear Implant Rehabilitationszentrum Sachsen-Anhalt tätig.